

ISSN 2078-1466

ПОВОЛЖСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ПОВОЛЖСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК ONCOLOGY BULLETIN OF THE VOLGA REGION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

DOI: 10.32000/2078-1466-2024-2

Издание зарегистрировано
Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций,
свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-78212 от 27 марта 2020 г.

Journal is registered by the Federal Service
for Supervision in the Sphere of Telecom,
Information Technologies and Mass
Communications, registration certificate
PI №FS77-78212, March 27, 2020

Решением Президиума ВАК журнал
«Поволжский онкологический вестник»
с 13.10.2021 включен в новую редакцию Перечня российских
рецензируемых научных журналов, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.
Порядковый номер журнала в Перечне – 1785

By the decision of the Presidium of the Higher Attestation
Commission, the journal «Oncology bulletin of the Volga Region» from
10.13.2021 is included in the new edition of the List of Russian
peer-reviewed scientific journals in which the main scientific results of
dissertations for the degree of doctor and candidate
of sciences should be published.
The serial number of the journal in the List is 1785

УЧРЕДИТЕЛИ

ГАУЗ «Республиканский клинический
онкологический диспансер Министерства здравоохранения
Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала»
e-mail: rkod.mzrt@tatar.ru, www.oncort.ru
«Ассоциация онкологических учреждений
Приволжского федерального округа»
e-mail: oncopfo@mail.ru

FOUNDERS

Republican Clinical Oncology Dispensary
of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic
named after professor M.Z. Sigal
e-mail: rkod.mzrt@tatar.ru, www.oncort.ru
«Association of cancer institutions
of the Volga Federal district»
e-mail: oncopfo@mail.ru

АДРЕС УЧРЕДИТЕЛЕЙ

420029, г. Казань, Сибирский тракт, 29

FOUNDER OFFICE

29 Sibirskiy Tract, Kazan, 420029, Russian Federation

АДРЕС РЕДАКЦИИ

420029, г. Казань, Сибирский тракт, 29
Республиканский клинический онкологический диспансер
Тел. (843) 525-73-97
e-mail: oncovestnik@mail.ru

EDITORIAL OFFICE

29 Sibirskiy Tract, Kazan, 420029
Republican Clinical Oncology Dispensary
of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic
named after professor M.Z. Sigal
Tel. (843) 525-73-97
e-mail: oncovestnik@mail.ru

ИЗДАТЕЛЬ:

Медицинский издательский дом ООО «Практика»
e-mail: dir@mfv.ru, www.mfv.ru

PUBLISHER:

Medical publishing house LLC Praktika
e-mail: dir@mfv.ru, www.mfv.ru

АДРЕС ИЗДАТЕЛЯ

420012, РТ, г. Казань, ул. Щапова, 26,
оф. 219 «Д», а/я 142
тел. (843) 267-60-96 (многоканальный)
e-mail: dir@mfv.ru

PUBLISHER OFFICE

26 Shchapova St., of. 219 D, PO Box 142,
Kazan, 420012
Tel. (843) 267-60-96
e-mail: dir@mfv.ru

Перепечатка опубликованных в журнале материалов допускается
только с разрешения редакции. При использовании материалов
ссылка на журнал обязательна. Точка зрения авторов
может не совпадать с мнением редакции. Редакция не несет
ответственности за достоверность рекламной информации.
Журнал распространяется среди широкого круга практикующих
врачей на специализированных выставках, тематических
мероприятиях, в профильных лечебно-профилактических
учреждениях путем адресной доставки и подписки.

Reprinting material published in the journal fishing is allowed only with
permission of the publisher. Reference to the journal required to use
materials. Opinions of the authors may not coincide with the editorial
opinion. Editors are not responsible for the accuracy of advertising
information. Journal is distributed among doctors on specialized
exhibitions, events, specialized health care facilities by direct delivery and
subscription.

ISSN 2078-1466

ISSN 2078-1466

Подписной индекс в объединенном каталоге
«Пресса России» — 29476

Subscription index in combined catalog
«Pressa Rossii» — 29476

Отпечатано в типографии: «Orange Key»,
420015, РФ, г. Казань, ул. Галактионова, д.14
Подписано в печать: 22.06.2024
Дата выхода: 26.06.2024
Свободная цена
Тираж: 2 000 экз.



Printed in Orange Key typography
14 Galaktionov Str., 420015 Kazan, Russian Federation
Passed for printing: 22 June 2024
Date of issue: 26 June 2024
Free price
Number of copies: 2 000

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

Хасанов Рустем Шамильевич — главный редактор, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор, заведующий кафедрой онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, главный внештатный специалист-онколог МЗ РФ в ПФО, Rustem.Hasanov@tatar.ru, ORCID ID: 0000-0003-4107-8608 (Казань, Россия)

Каганов Олег Игоревич — заместитель главного редактора, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заместитель главного врача по научной работе ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», okaganov@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-4569-1031 (Самара, Россия)

Ларюков Андрей Викторович — заместитель главного редактора, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры лучевой диагностики КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-4021-7648 (Казань, Россия)

Карпенко Луиза Гайнутдиновна — ответственный секретарь, кандидат медицинских наук, заместитель директора по региональному здравоохранению, доцент кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-3972-9101 (Казань, Россия)

Пушков Алексей Владимирович — заведующий редакцией, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», pushkov.aleksei@inbox.ru (Казань, Россия)

Алиев Джамиль Азиз оглы — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А. Алиева МЗ Азербайджанской Республики (Баку, Республика Азербайджан)

Афанасьева Зинаида Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-6187-2983 (Казань, Россия)

Ахметзянов Фоат Шайхутдинович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-4516-1997 (Казань, Россия)

Беляев Алексей Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0001-5580-4821 (Санкт-Петербург, Россия)

Бойчук Сергей Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей патологии, декан медико-биологического факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, профессор кафедры радиотерапии и радиологии им. академика А.С. Павлова ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, член-корреспондент Академии Наук РТ; ORCID ID: 0000-0003-2415-1084 (Казань, Россия)

Бурмистров Михаил Владимирович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой хирургических болезней постдипломного образования ИФМиБ ФГАОУ ВО КФУ, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, e-mail: burma71@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5334-6481 (Казань, Россия)

Георгий Чернев — профессор, заведующий кафедрой дерматологии, венерологии и дерматологической хирургии в Медицинском институте Министерства внутренних дел Болгарии (Болгария)

Вертянкин Сергей Викторович — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской хирургии и онкологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-1089-7777 (Саратов, Россия)

Ганцев Шамиль Ханафиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0003-2047-963x (Уфа, Россия)

Гатауллин Ильгиз Габдуллович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0001-5115-6388 (Казань, Россия)

Гордеев Сергей Сергеевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, доцент кафедры последипломного образования врачей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ (Москва, Россия)

Давыдов Михаил Иванович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, ORCID ID: 0000-0002-1164-9652 (Москва, Россия)

Иванов Алексей Игоревич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением эндоскопии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», доцент кафедры эндоскопии, общей и эндоскопической хирургии КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0001-7674-8996 (Казань, Россия)

Имянитов Евгений Наумович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0003-4529-7891 (Санкт-Петербург, Россия)

Исмагилов Артур Халитович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Казань, Россия)

Джузеппе Морджиа — профессор Университета Катании, директор урологического отделения Университета Катании (Катания, Италия)

Франческо Маротта — директор по науке в ReGenera R&D International for Aging Intervention (Милан, Италия)

Канаев Сергей Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела радиационной онкологии и лучевой диагностики, научный руководитель отделения радионуклидной диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-1753-7926 (Санкт-Петербург, Россия)

Каприн Андрей Дмитриевич — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0001-8784-8415 (Москва, Россия)

Кит Олег Иванович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Генеральный директор ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0003-3061-6108 (Ростов-на-Дону, Россия)

Козлов Сергей Васильевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-0741-0446 (Самара, Россия)

Лазарев Александр Федорович — доктор медицинских наук, профессор, председатель Алтайского противоракового общества (Барнаул, Россия)

Манихас Георгий Моисеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии ФПО ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Морошек Антон Александрович — доктор медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней пост-дипломного образования КФУ, ORCID ID: 0000-0001-8338-2371 (Казань, Россия)

Петров Семен Венедиктович — доктор медицинских наук, профессор кафедры общей патологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заведующий лабораторией иммуногистохимической диагностики ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», ORCID ID: 0000-0003-2480-9675 (Казань, Россия)

Поляков Сергей Львович — доктор медицинских наук, профессор, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» МЗ Республики Беларусь (г. Лесной, Республика Беларусь)

Потанин Владимир Петрович — доктор медицинских наук, профессор (Казань, Россия)

Рагинов Иван Сергеевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-5279-2623 (Казань, Россия)

Сигал Евгений Иосифович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, директор хирургической клиники №1 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала» (Казань, Россия)

Солодкий Владимир Алексеевич — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики Росмедтехнологий» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-1641-6452 (Москва, Россия)

Терентьев Игорь Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ (Нижегород, Россия)

Трушин Максим Викторович — кандидат биологических наук, доцент кафедры генетики ИФМиБ, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», ORCID ID: 0000-0001-9004-3618 (Казань, Россия)

Хамидуллин Ринат Габбасович — кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим отделением №5 (опухоль головы и шеи) ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала» (Казань, Россия)

Чанг-Фон Фанг — профессор, Институт экстренной медицины, Национальный университет в Янь Мине (Тайвань)

Чернышев Владимир Алексеевич — кандидат медицинских наук, хирург-онколог онкологического отделения №5 (опухоль головы и шеи) ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», vladcher@list.ru, ORCID ID: 0000-0003-0539-3731 (Казань, Россия)

Чернявский Александр Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, лучевой терапии, лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ (Нижегород, Россия)

Чичеватов Дмитрий Андреевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии Медицинского института ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» (Пенза, Россия)

Чойнзонов Евгений Лхамцыренович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ «Томского НИМЦ РАН»; директор, заведующий отделением опухолей головы и шеи НИИ онкологии ФГБНУ «Томского НИМЦ РАН», заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-3651-0665 (Томск, Россия)

Шарафутдинов Марат Гакифович — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии и лучевой диагностики медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» (Ульяновск, Россия)

Шехтман Александр Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии, онкологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ (Оренбург, Россия)

КООРДИНАЦИОННЫЙ СОВЕТ (ГЛАВНЫЕ ВРАЧИ ОНКОДИСПАНСЕРОВ ПФО)

Хидиятов Ильгиз Ринатович (Казань) — Председатель
Куликов Виктор Дмитриевич (Ульяновск)
Вертянкин Сергей Викторович (Саратов)
Гамаюнов Сергей Викторович (Нижегород)
Измайлов Аделя Альбертович (Уфа)
Кудряков Лев Александрович (Оренбург)
Бакин Сергей Анатольевич (Киров)
Акишина Зинаида Васильевна (Пермь)

Веснушкин Георгий Михайлович (Саранск)
Прокопьев Сергей Анатольевич (Чебоксары)
Орлов Андрей Евгеньевич (Самара)
Фролов Александр Сергеевич (Тольятти)
Столяров Антон Анатольевич (Пенза)
Заварзин Виктор Геннадьевич (Ижевск)
Принцев Александр Николаевич (Йошкар-Ола)

EDITORIAL BOARD MEMBERS

Rustem Sh. Khasanov — Editor-in-Chief, corresponding member of the RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, Director, Head of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Chief Freelance Oncologist of the Russian Ministry of Healthcare in Volga Federal district, Rustem.Hasanov@tatar.ru, ORCID ID: 0000-0003-4107-8608 (Kazan, Russia)

Oleg I. Kaganov — Deputy Editor-in-Chief, D. Sc. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Oncology of Samara State Medical University, deputy Chief Physician for Scientific Work of Samara Regional Clinical Oncological Dispensary, okaganov@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-4569-1031 (Samara, Russia)

Andrey V. Laryukov — Deputy Editor-in-Chief, D. Sc. (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Radiation Diagnostics of Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID: 0000-0002-4021-7648 (Kazan, Russia)

Luiza G. Karpenko — executive secretary, PhD (Medicine), Deputy Director for Regional Healthcare, Associate Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID: 0000-0002-3972-9101 (Kazan, Russia)

Aleksey V. Pushkov — Head of the Editorial Office, head of the Department of x-ray surgical methods of diagnosis and treatment of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal, pushkov.aleksei@inbox.ru (Kazan, Russia)

Dzhamil A. Aliev — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Oncology Department of Azerbaijani State Institute for Doctors' Advanced Qualification named after A. Aliev of the Azerbaijani Ministry of Healthcare (Baku, Azerbaijani Republic)

Zinaida A. Afanasyeva — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID: 0000-0002-6187-2983 (Kazan, Russia)

Foat Sh. Akhmetzyanov — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of Kazan State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-4516-1997 (Kazan, Russia)

Aleksey M. Belyaev — D. Sc. (Medicine), Professor, Director of National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, Head of the Oncology Department of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, ORCID ID: 0000-0001-5580-4821 (Saint Petersburg, Russia)

Sergey V. Boichuk — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of General Pathology, Dean of the Faculty of Medicine and Biology of Kazan State Medical University, Professor of the Department of Radiotherapy and Radiology named after acad. A.S. Pavlov of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, corresponding member of Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan; ORCID ID: 0000-0003-2415-1084 (Kazan, Russia)

Mikhail V. Burmistrov — D. Sc. (Medicine), Head of the Department of Surgical Diseases of Postgraduate Education of the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, e-mail: burma71@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5334-6481 (Kazan, Russia)

Georgiy Chernev — Professor, Head of the Department of Dermatology, Venerology and Dermatological Surgery of the Medical Institute of the Ministry of Internal Affairs of Bulgaria (Bulgaria)

Sergey V. Vertyankin — D. Sc. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Faculty Surgery and Oncology of Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy, ORCID ID: 0000-0002-1089-7777 (Саратов, Russia)

Shamil Kh. Gantsev — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Oncology with courses of Oncology and Pathological Anatomy of the Bashkir State Medical University, ORCID ID: 0000-0003-2047-963X (Ufa, Russia)

Ilgiz G. Gataullin — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID: 0000-0001-5115-6388 (Kazan, Russia)

Sergey S. Gordeev — D. Sc. (Medicine), leading researcher, Associate Professor of the Department of Postgraduate Education of Doctors of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Mikhail I. Davydov — Academician of the RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, ORCID ID: 0000-0002-1164-9652 (Moscow, Russia)

Aleksey I. Ivanov — PhD (Medicine), Head of the Endoscopy Department of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal, Associate Professor of the Department of endoscopy, General and endoscopic surgery of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID: 0000-0001-7674-8996 (Kazan, Russia)

Evgeniy N. Imyanitov — D. Sc. (Medicine), Professor of the Oncology Department of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, ORCID ID: 0000-0003-4529-7891 (Saint Petersburg, Russia)

Artur Kh. Ismagilov — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia (Kazan, Russia)

Giuseppe Morgia — Professor of Catania University, Director of Urology Department of Catania University (Catania, Italy)

Francesco Marotta — Director on Science of ReGenera R&D International for Aging Intervention (Milan, Italy)

Sergey V. Kanayev — D. Sc. (Medicine), Professor, head of the Department of radiation Oncology and radiology, scientific head of the Department of radionuclide diagnostics of National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, ORCID ID: 0000-0002-1753-7926 (Saint Petersburg, Russia)

Andrey D. Kaprin — academician of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, General Director of National Medical Research Radiological Center, ORCID ID: 0000-0001-8784-8415 (Moscow, Russia)

Oleg I. Kit — academician of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, General Director of Rostov Research Institute of Oncology, ORCID ID: 0000-0003-3061-6108 (Rostov-on-Don, Russia)

Sergey V. Kozlov — D. Sc. (Medicine), Professor of the Oncology Department of Samara State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-0741-0446 (Samara, Russia)

Aleksandr F. Lazarev — D. Sc. (Medicine), Professor, Chairman of the Altai anti-cancer society (Barnaul, Russia)

Georgiy M. Manikhas — D. Sc. (Medicine), Professor, head of the Oncology Department FPE of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Anton A. Moroshek — Doct. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Surgical Diseases of Postgraduate Education of Kazan (Volga Region) Federal University, ORCID ID: 0000-0001-8338-2371 (Kazan, Russia)

Semen V. Petrov — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of General pathology of Kazan State Medical University, head of laboratory of immunohistochemical diagnostics of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal, ORCID ID: 0000-0003-2480-9675 (Kazan, Russia)

Sergey L. Polyakov — D. Sc. (Medicine), Professor, Director of the N.N. Aleksandrov National Cancer Center (Lesnoy, Minsk District, Republic of Belarus)

Vladimir P. Potanin — Doct. of Sci. (Med.), Professor (Kazan, Russia)

Ivan S. Raginov — D. Sc. (Medicine), Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and embryology of Kazan State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-5279-2623 (Kazan, Russia)

Evgeniy I. Sigal — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Director of Surgical Clinic №1 of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal (Kazan, Russia)

Vladimir A. Solodkiy — academician of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, Director of the Russian Scientific Center for Roentgen Radiology, ORCID ID: 0000-0002-1641-6452 (Moscow, Russia)

Igor G. Terentyev — D. Sc. (Medicine), Professor, head of the Department of Oncology, radiation therapy and radiology of the Volga Region Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

Maksim V. Trushin — PhD (biology), Associate Professor of the Genetics Department of the Institute for Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga region) Federal University, ORCID ID: 0000-0001-9004-3618 (Kazan, Russia)

Rinat G. Khamidullin — PhD (Medicine), Head of the Oncology Department №5 (head and neck tumors) of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal (Kazan, Russia)

Chang-Fon Fang — Institute for Emergency Medicine, National University in Yang Min, Professor (Taiwan)

Vladimir A. Chernyshev — PhD (Medicine), surgeon-oncologist of Oncology Department №5 (head and neck tumors) of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal, vladcher@list.ru, ORCID ID: 0000-0003-0539-3731 (Kazan, Russia)

Aleksandr A. Chernyavskiy — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, radiation therapy and radiology of the Volga Region Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

Dmitriy A. Chichevatov — D. Sc. (Medicine), Professor of the Surgery Department of the Medical Institute of Penza State University (Penza, Russia)

Evgeniy L. Choynzonov — academician of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, Director of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Director, head of the Department of head and neck tumors of the Cancer Research Institute Tomsk NRMC of RAS, head of Oncology Department of Siberian State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-3651-0665 (Tomsk, Russia)

Marat G. Sharafutdinov — PhD (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Oncology and Radiation Diagnostics of the Medical Faculty named after T.Z. Biktimirov of the Institute for Medicine, Ecology and Physical Culture of Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Aleksandr G. Shekhtman — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy and Oncology of Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)

COORDINATION COUNCIL (CHIEF PHYSICIANS OF ONCOLOGY CENTRES OF VOLGA FEDERAL DISTRICT)

Ilgiz R. Hidiyatov (Kazan) — the Chairman

Viktor D. Kulikov (Ulyanovsk)

Sergey V. Vertyankin (Saratov)

Sergey V. Gamayunov (Nizhny Novgorod)

Adel A. Izmailov (Ufa)

Lev A. Kudryakov (Orenburg)

Sergey A. Bakin (Kirov)

Zinaida V. Akishina (Perm)

Georgiy M. Vesnushkin (Saransk)

Sergey A. Prokopen (Cheboksary)

Andrey E. Orlov (Samara)

Alexander S. Frolov (Tolyatti)

Anton A. Stolyarov (Penza)

Viktor G. Zavarzin (Izhevsk)

Alexander N. Printsev (Yoshkar-Ola)

Содержание

Клинические исследования и опыт в онкологии

А.Ю. Анохин, П.В. Кононец, Д.Ю. Каннер, Д.Л. Строяковский, А.О. Швейкин, А.Е. Калинин, В.Ю. Кирсанов, А.С. Тюляндина
Патоморфологический регресс опухоли как критерий эффективности полной неoadъювантной химиотерапии в режиме FLOT у пациентов местнораспространенным раком желудка и кардиоэзофагеального перехода.....9

С.Н. Лукмонов, Я.В. Беленькая, С.С. Гордеев, З.З. Мамедли
Неoadъювантная химиотерапия без лучевой терапии при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки.....23

Г.З. Мухаметшина, Р.Ш. Хасанов, С.В. Петров, Л.Г. Карпенко, М.Н. Шабалина
Таргетная терапия ЗНО при HER2 экспрессии. Возможности и перспективы.....38

О.В. Моров, Р.Ш. Хасанов
Первично-множественные злокачественные новообразования у пациентов, состоящих под диспансерным наблюдением с диагнозом «рак предстательной железы» в Республике Татарстан.....48

Р.Р. Рахимов, А.А. Измайлов, А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, А.Ф. Насретдинов, Ш.И. Мусин, И.А. Шарифгалиев, О.Н. Липатов
Перспективы лекарственной противоопухолевой терапии рака желудка.....60

Д.С. Швеиц, О.И. Каганов, А.Е. Орлов, А.М. Козлов, С.А. Фролов, Н.И. Миколенко, Т.О. Каганова
Анализ факторов, влияющих на выживаемость у пациентов с метастатическим колоректальным раком, осложненным кишечной непроходимостью.....72

Обзор литературы

Р.Н. Сафин, И.Р. Сафин, Р.Ш. Хасанов, А.Ю. Родионова, Р.М. Максимова, А.Р. Амирова
Роль остеомодифицирующих агентов в профилактике скелетных осложнений при комбинированном лечении злокачественных новообразований (обзор литературы).....87

Л.М. Нигматуллин, И.И. Хусаинова, А.Д. Хазиев
ICG картирование сторожевых лимфатических узлов при раке эндометрия. Обзор литературы и собственный опыт применения.....103

Н.Г. Семикоз, А.С. Чегоненко
Современные подходы к диагностике и лечению первичных опухолей головного мозга (обзор литературы).....112

Content

Clinical research and experience in oncology

A.Yu. Anokhin, P.V. Kononets, D.Yu. Kanner, D.L. Stroyakovsky, A.O. Shveykin, A.E. Kalinin, V.Yu. Kirsanov, A.S. Tyulyandina
Pathomorphological tumor regression as a criterion for the effectiveness of total neoadjuvant chemotherapy in the FLOT regimen in patients with locally advanced gastric and gastroesophageal junction cancer.....9

S.N. Lukmonov, Ya.V. Belenkaya, S.S. Gordeev, Z.Z. Mamedli
Neoadjuvant chemotherapy without radiation therapy in upper rectal cancer.....23

G.Z. Mukhametshina, R.Sh. Khasanov, S.V. Petrov, L.G. Karpenko, M.N. Shabalina
Targeted therapy of oncological diseases with hyperexpression of HER2. Opportunities and prospects...38

O.V. Morov, R.Sh. Khasanov
Primary multiple malignant neoplasms in patients under clinical observation with a diagnosis of prostate cancer in the Republic of Tatarstan.....48

R.R. Rakhimov, A.A. Izmailov, A.V. Sultanbaev, K.V. Menshikov, A.F. Nasretdinov, Sh.I. Musin, I.A. Sharifgaliev, O.N. Lipatov
Prospects of drug antitumor therapy for stomach cancer.....60

D.S. Shvets, O.I. Kaganov, A.E. Orlov, A.M. Kozlov, S.A. Frolov, N.I. Mikolenko, T.O. Kaganova
Analysis of factors affecting survival in patients with metastatic colorectal cancer complicated by intestinal obstruction.....72

Literature review

R.N. Safin, I.R. Safin, R.Sh. Khasanov, A.Yu. Rodionova, R.M. Maksutova, A.R. Amirova
The role of osteomodifying agents in the prevention of skeletal complications in the combined treatment of malignant neoplasms (literature review).....87

L.M. Nigmatullin, I.I. Khusainova, A.D. Khaziev
ICG mapping of sentinel lymph nodes in endometrial cancer. Literature review and our application experience.....103

N.G. Semikoz, A.S. Chegonenko
Modern approaches to diagnosing and treating primary brain tumours (literature review).....112

Содержание

Content

Клинический случай

*А.А. Валиев, А.Р. Зубкова, Б.И. Гатауллин,
И.Г. Гатауллин, Р.Ш. Хасанов, Б.Р. Валитов*
**Оригинальный способ формирования
эзофагоюноанастомоза при лапароскопической
гастрэктомии (клинический случай).....122**

Clinical case

*A.A. Valiev, A.R. Zubkova, B.I. Gataullin, I.G. Gataullin,
R.Sh. Khasanov, B.R. Valitov*
**An original method for forming esophagojejunostomy
during laparoscopic gastrectomy.....122**

Организация онкологической помощи

Е.В. Каюкова, Т.А. Игнатенко
**Актуальность создания мобильного приложения для
диагностики и коррекции нутритивной недостаточности
у онкологических больных: требование времени
и потребностей пациентов.....132**

Organization of cancer care

E.V. Kayukova, T.A. Ignatenko
**Relevance of the creation mobile app for diagnostics
and diagnostics and correction nutritional deficiency
of patients cancer: time requirements
and patient needs.....132**

История онкологии

С.В. Зинченко, И.М. Фатхутдинов, Д.М. Иванова
**Ратнер Юрий Александрович — основатель
Казанской школы онкологии.....142**

History of oncology

S.V. Zinchenko, I.M. Fatkhutdinov, D.M. Ivanova
**Ratner Yuri Alexandrovich —
founder of the Kazan school of oncology.....142**

Правила оформления статей.....148

Rules of formatting the articles.....148

Уважаемые коллеги, друзья!

Вы получили 2 номер 2024 года журнала «Поволжский онкологический вестник». В номере представлены статьи наших коллег из онкологических учреждений Читы, Самары, Уфы, НМИЦ онкологии г. Москва, Донецкой народной республики — Республиканский онкологический центр им. профессора Г.В. Бондаря, ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» и т.д.

Редакция со следующего года будет предлагать делать тематические номера — по определенным направлениям в онкологии и смежных специальностей.

Делимся с Вами результатами 1 междисциплинарного конгресса с международным участием по неотложной онкологии, который состоялся под эгидой Ассоциации онкологов России и Ассоциации онкологических учреждений Приволжского федерального округа и при поддержке АДИОР и Евразии 6-7 июня 2024 года в г. Казани: основная идея мероприятия — содружество науки и практики, позволяющее проводить масштабную работу формирования современной комплексной системы оказания неотложной онкологической помощи онкологическим больным, профилактике, диагностике и лечении онкологических заболеваний, а далее проведение реабилитации. Задачи, которые встают перед специалистами, требуют не просто высокой квалификации медицинского персонала, но и специальной базы знаний об особенностях диагностики, течения онкологических заболеваний, а также современного материально-технического обеспечения лечебных учреждений.

Конгресс состоялся! В этом важнейшем научном событии, организованном в стенах Казанской государственной медицинской академии, приняли участие ведущие специалисты России, стран ближнего и дальнего зарубежья — Армения, Азербайджан, Казахстан, Молдова, Туркменистан, Таджикистан, Беларусь, 493 участника за 2 дня, 139 докладчиков, 23 секции.

До следующей встречи в Казани! Мы ждем именно вас, чтобы время, проведенное в г. Казани во время II конгресса, наполнялось прекрасными информативными докладами, получением новых знаний, навыков и контактов для дальнейшей продуктивной работы.

А ближайшая очная встреча состоится уже 16-18 октября 2024 в г. Уфа в залах заседаний III Поволжского онкологического форума.

*С пожеланиями хорошего отдыха,
Хасанов Р.Ш.*

© А.Ю. Анохин, П.В. Кононец, Д.Ю. Каннер, Д.Л. Строяковский, А.О. Швейкин, А.Е. Калинин, В.Ю. Кирсанов, А.С. Тюляндина, 2024
УДК 616.33:616.333+616.329-006.6:615.277.3 • DOI: 10.32000/2078-1466-2024-2-9-22

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ РЕГРЕСС ОПУХОЛИ КАК КРИТЕРИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОЛНОЙ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В РЕЖИМЕ FLOT У ПАЦИЕНТОВ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА И КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА

А.Ю. Анохин^{1,2}, П.В. Кононец¹, Д.Ю. Каннер³, Д.Л. Строяковский³, А.О. Швейкин³,
А.Е. Калинин¹, В.Ю. Кирсанов², А.С. Тюляндина^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва
²Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет), г. Москва
³ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 ДЗ г. Москвы», Московская обл., г.о. Красногорск, пос. Истра

PATHOMORPHOLOGICAL TUMOR REGRESSION AS A CRITERION FOR THE EFFECTIVENESS OF TOTAL NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN THE FLOT REGIMEN IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED GASTRIC AND GASTROESOPHAGEAL JUNCTION CANCER

A.Yu. Anokhin^{1,2}, P.V. Kononets¹, D.Yu. Kanner³, D.L. Stroyakovskiy³, A.O. Shveykin³,
A.E. Kalinin¹, V.Yu. Kirsanov², A.S. Tyulyandina^{1,2}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow
²N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow
³Moscow City Oncological Hospital №62, Moscow region, Krasnogorsk, Istra

Анохин Александр Юрьевич — врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №4
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ
115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, тел. (499) 324-98-64, e-mail: anokhinaleks@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8981-5748

Anokhin Aleksandr Yu. — Oncologist of the department of antitumor drug therapy №4
of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology
24 Kashirskoe highway, Moscow, 115522, Russian Federation, tel. (499) 324-98-64, e-mail: anokhinaleks@mail.ru,
ORCID: 0000-0001-8981-5748

Реферат

Введение. В лечении многих онкологических заболеваний в последние годы можно отметить тенденцию расширения показаний к проведению неоадъювантной лекарственной терапии. Увеличение частоты патоморфологических ответов, уменьшение распространенности процесса, элиминация микрометастазов — это основные задачи данного подхода, которые могут улучшить результаты лечения пациентов с местнораспространенными формами заболевания. Мы предполагаем, что интенсификация предоперационного лечения за счет проведения 8 курсов неоадъювантной химиотерапии в режиме FLOT сможет улучшить результаты комбинированного лечения и у пациентов местнораспространенным раком желудка и кардиоэзофагеального перехода.

Цель исследования — оценка частоты патоморфологических ответов после проведения полной неоадъювантной ХТ в режиме FLOT у пациентов местнораспространенным РЖ и анализ отдаленных результатов в зависимости от степени регресса опухоли.

Материал и методы. В данной работе представлены результаты анализа ретроспективного исследования, в которое мы включили пациентов с гистологически подтвержденным местнораспространенным раком желудка и кардиоэзофагеального перехода, которые с 2014 по 2020 гг. проходили лечение на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 ДЗ г. Москвы», соответствовали клиниче-

ской стадии T2-4 и N0-3, не имели отдаленных метастазов. В исследовании пациенты получили 8 курсов периоперационной химиотерапии (4 курса предоперационно и 4 курса послеоперационно) в группе контроля и 8 курсов полной неоадъювантной химиотерапии в экспериментальной группе. В обеих группах пациенты получали лекарственную терапию по протоколу FLOT: 5-фторурацил — 2600 мг/м² в/в капельно в течение 24 часов, лейковорин — 200 мг/м² в/в капельно, оксалиплатин 85 мг/м² в/в капельно, доцетаксел 50 мг/м² в/в капельно, в 1-й день, межкурсовой интервал 14 дней.

Результаты. В исследование включено 187 пациентов, все пациенты разделены на две группы: 95 пациентов в группе полной неоадъювантной химиотерапии и 92 пациента в группе периоперационной химиотерапии. Частота полных патоморфологических ответов в группе неоадъювантной химиотерапии составила 17% (16/94) и 13,5% (12/89) в группе периоперационной ($p=0,54$), частота патоморфологических ответов 1-2 степени по Mandard в группе неоадъювантной химиотерапии составила 40,4% (38/94) и 23,6% (21/89) в группе периоперационной химиотерапии ($p=0,02$). Частота снижения стадии опухолевого процесса также оказалась выше в группе неоадъювантной химиотерапии по сравнению с периоперационной — 60,6% (57/94) и 46,1% (41/89) соответственно ($p=0,05$). Независимым благоприятным фактором, ассоциировавшимся со снижением риска развития рецидива, является снижение стадии опухолевого процесса (OR 0,4, 95% ДИ, 0,22–0,726, $p=0,0001$).

Выводы. У пациентов местнораспространенным раком желудка и кардиоэзофагеального перехода применение полной неоадъювантной химиотерапии по схеме FLOT в объеме 8 курсов увеличило в нашем исследовании частоту патоморфологических ответов. Снижение стадии онкологического процесса, на основании результатов многофакторного анализа, является благоприятным фактором снижения риска развития рецидива.

Ключевые слова: рак желудка, рак кардиоэзофагеального перехода, местнораспространенный рак желудка, периоперационная химиотерапия, полная неоадъювантная химиотерапия, патоморфологический регресс опухоли, патоморфоз, полный патоморфологический ответ.

Abstract

Background. In recent years, there has been an observable trend in the treatment of various oncologic diseases, marked by an expanding range of indications for neoadjuvant drug therapy. The primary objectives of this approach include increasing the frequency of pathomorphological responses, reducing the prevalence of the disease process, and eliminating micrometastases. These objectives aim to enhance treatment outcomes for patients with locally advanced forms of the disease. We hypothesize that the intensification of preoperative treatment through the administration of 8 courses of neoadjuvant chemotherapy with FLOT regimen may contribute to the improved efficacy of combined treatment in individuals with locally advanced gastric cancer and gastroesophageal junction cancer.

The aim of the study is to assess the frequency of pathomorphological responses following total neoadjuvant chemotherapy with FLOT regimen among patients with locally advanced gastric cancer. Additionally, we seek to analyze the long-term outcomes based on the degree of tumor regression.

Material and methods. This study reports the outcomes of a retrospective analysis, involving patients diagnosed with histologically confirmed locally advanced gastric cancer and gastroesophageal junction cancer. The participants, treated between 2014 and 2020, received care at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, and Moscow City Oncological Hospital №62, State Budgetary Institution of Healthcare, Department of Healthcare of Moscow. Inclusion criteria comprised clinical stage T2-4, N0-3, and the absence of distant metastases. During the study, the control group underwent 8 courses of perioperative chemotherapy (4 preoperatively and 4 postoperatively), while the experimental group received 8 courses of total neoadjuvant chemotherapy. In both cohorts, the administered drug therapy strictly followed the FLOT protocol, involving 5-fluorouracil 2600 mg/m², intravenous drip, over 24 hours, leucovorin 200 mg/m², intravenous drip, oxaliplatin 85 mg/m², intravenous drip, and docetaxel 50 mg/m², intravenous drip; all initiated on day 1, with a 14-day intercourse interval.

Results. A total of 187 patients participated in the study, with the cohort divided into two groups: 95 in the total neoadjuvant chemotherapy group and 92 in the perioperative chemotherapy group. The frequency of complete pathomorphological responses in the neoadjuvant chemotherapy group was 17% (16/94), while in the perioperative group, it was 13,5% (12/89) ($p=0,54$). For Mandard grade 1-2 pathomorphologic responses, the neoadjuvant chemotherapy group exhibited a frequency of 40,4% (38/94), surpassing the perioperative chemotherapy group at 23,6% (21/89) ($p=0,02$). Additionally, the neoadjuvant chemotherapy group demonstrated a higher incidence of tumor stage reduction compared to the perioperative chemotherapy group, recording rates of 60,6% (57/94) and 46,1% (41/89), respectively ($p=0,05$). An independent favorable factor linked to a reduced risk of recurrence was a decrease in tumor stage (OR 0,4, 95% CI, 0,22–0,726, $p=0,0001$).

Conclusions. Among patients with locally advanced cancer and gastroesophageal junction cancer, the application of total neoadjuvant chemotherapy following the FLOT regimen over 8 courses resulted in a notable escalation in the frequency of pathomorphological responses, as observed in our study. The multivariate analysis highlighted that the reduction in the cancer stage serves as a favorable factor, significantly contributing to the mitigation of recurrence risk.

Key words: gastric cancer, gastroesophageal junction cancer, locally advanced gastric cancer, perioperative chemotherapy, total neoadjuvant chemotherapy, pathomorphological regression, gastrectomy, pathomorphosis, complete pathomorphological response.

Введение

Прогноз у пациентов с местнораспространенным раком желудка (РЖ) и кардиоэзофагеального перехода (КЭП) остается неблагоприятным [1]. Трансформацию подходов от хирургического лечения к комбинированному можно считать революционной. Интенсификация терапии за счет добавления лекарственной опции в периоперационном режиме позволило улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения [2]. Сегодня проведение периоперационной ХТ и выполнение операции является стандартом как во всем мире, так и в Российской Федерации [3].

Перед периоперационным режимом лекарственного лечения, в большей степени за счет предоперационного блока ХТ, стоят задачи по увеличению частоты объективных ответов, что в конечном итоге повышает резекционный потенциал и улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения [4]. И в исследованиях, и в реальной клинической практике снижение стадии опухолевого процесса после предоперационной ХТ и операции, степень регрессии опухоли используют как предикторы чувствительности опухоли к ХТ и прогноза результатов лечения [5-7].

В настоящее время существует несколько систем оценки патоморфологического ответа (ПО) опухоли на лечение [8-11], однако наиболее используемой в клинической практике является система TRG Mandard [8], в основе которой лежит оценка соотношения фиброзной части и резидуальной опухоли. В ряде исследований было продемонстрировано улучшение показателей ОБ в подгруппе пациентов с выраженным патоморфологическим ответом (TRG 1-2) по сравнению с подгруппой пациентов с градацией ответа TRG 3-5, однако ряд авторов утверждали, что TRG 1-3 по сравнению с TRG 4-5 имели лишь большую предиктивную значимость [12, 13]. Однако в большинстве исследований было установлено, что категории

ответа опухоли по TRG Mandard являются независимым прогностическим фактором ОБ и БРВ [14].

В немецком исследовании AIO-FLOT4 [15] было продемонстрировано, что применение в качестве периоперационной ХТ протокола FLOT (комбинация фторурацила, лейковорина, оксалиплатина, доцетаксела) по сравнению с режимом ECF/ECX позволило достичь медианы ОБ равной 50 месяцам против 35 месяцев в группе ECF/ECX (ОР 0,77, ДИ 95%, 0,63-0,94, $p=0,012$), медиана ВБП составила 30 и 18 месяцев в группе FLOT и ECF/ECX соответственно (ОР 0,75, ДИ 95%, 0,62-0,91, $p=0,0036$). В промежуточном анализе авторы отметили увеличение частоты полных патоморфологических ответов в группе FLOT по сравнению с ECF/ECX — 20% и 6% соответственно ($p=0,02$).

Серия ретроспективных анализов, исследований из реальной клинической практики, подгрупповые анализы рандомизированных исследований продемонстрировали улучшение ОБ и БРВ у пациентов с достижением патоморфоза TRG 1-2 по сравнению с TRG ≥ 3 . Так, например, в исследовании ST03 [16], которое оценивало интенсификацию периоперационного режима ХТ за счет добавления бевацизумаба, оказалось негативным, однако подгрупповой анализ продемонстрировал снижение рисков смерти на 70% у пациентов с патоморфозом TRG 1-2 по сравнению с TRG 3-5 (ОР 0,3, 95% ДИ 0,21-0,44, $p<0,0001$). Также ряд авторов в описательных исследованиях и в исследованиях II фазы указывают на статистически значимое улучшение отдаленных результатов лечения у пациентов, имеющих снижение стадии опухолевого процесса (down-staging) после проведения ХТ, в ряде исследований выделяют как независимый прогностический фактор ОБ [17].

Целью данного анализа является оценка частоты ПО на проведение полной неоадьювантной ХТ в режиме FLOT у пациентов мест-

нораспространенным РЖ и анализ отдаленных результатов в зависимости от степени регресса опухоли.

Материал и методы

В данной статье представлены результаты сравнительного анализа частоты ПО опухоли в группах полной неоадьювантной и периоперационной ХТ, частоты снижения стадии опухолевого процесса, подгрупповые анализы БРВ в зависимости от этих факторов. Также в работе представлены результаты однофакторного и многофакторного анализа, проведенного с целью поиска благоприятных предикторов снижения риска развития рецидива. В данной статье изложены результаты анализов, выполненных в рамках нашего ретроспективного исследования по оценке эффективности полной неоадьювантной ХТ в режиме FLOT. Исследование было выполнено на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 ДЗ г. Москвы». Первичной конечной точкой ретроспективного исследования являлась однолетняя БРВ.

В исследование включались пациенты, соответствующие следующим критериям: впервые выявленный местнораспространенный РЖ или КЭП с клинической стадией T2-4 и N0-3 (по классификации TNM 7-й редакции), наличие морфологически подтвержденного диагноза, общий статус по шкале ECOG ≤ 2 баллов, отрицательные перитонеальные смывы, на основании данных цитологического исследования, полученные при диагностической лапароскопии перед началом лечения.

В исследовании пациенты разделены на 2 группы: периоперационной ХТ в режиме FLOT в сочетании с операцией и группу полной неоадьювантной ХТ в аналогичном режиме в сочетании с операцией (рис. 1).

Всем пациентам перед началом лечения было проведено стандартное обследование с целью стадирования опухолевого процесса:

- компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием;
- эндоскопическое исследование желудка с биопсией опухоли \pm выполнение эндоскопической ультразвуковой диагностики;
- диагностическая лапароскопия с забором перитонеальных смывов с последующим их цитологическим исследованием.

Химиотерапевтический компонент лечения пациенты получали по следующей схеме (FLOT): 5-фторурацил — 2600 мг/м² в/в капельно в течение 24 часов; лейковорин — 200 мг/м² в/в капельно; оксалиплатин — 85 мг/м² в/в капельно; доцетаксел — 50 мг/м² в/в капельно, в 1-й день, межкурсовой интервал 14 дней. Все больные получали стандартную антиэметогенную терапию и премедикацию перед введением доцетаксела. В группе полной неоадьювантной ХТ пациентам проводили 8 курсов ХТ, затем выполняли операцию. В группе периоперационной ХТ пациентам проводили 4 курса ХТ по схеме FLOT, затем выполняли хирургический этап лечения, после которого планировалась ХТ по прежней схеме в объеме 4 курсов. После 4 курсов ХТ, в каждой группе, пациентам проводили контрольное обследование с целью исключения прогрессирования и оценки эффективности лечения. В ходе лекарственного лечения пациенты могли получать препараты для первичной и вторичной профилактики фебрильной нейтропении. Для оценки степени токсичности лекарственной терапии использовались критерии CTCAE v4.0.

Хирургический протокол включал в себя выполнение операции онкологически адекватного объема (гастрэктомия, субтотальная дистальная/проксимальная резекция желудка) из лапаротомного доступа, с выполнением спленосохранной лимфодиссекции D2. Хирургический этап выполняли через 4-6 недель после окончания ХТ. В группе периоперационной ХТ послеоперационный блок лекарственного лечения начинали через

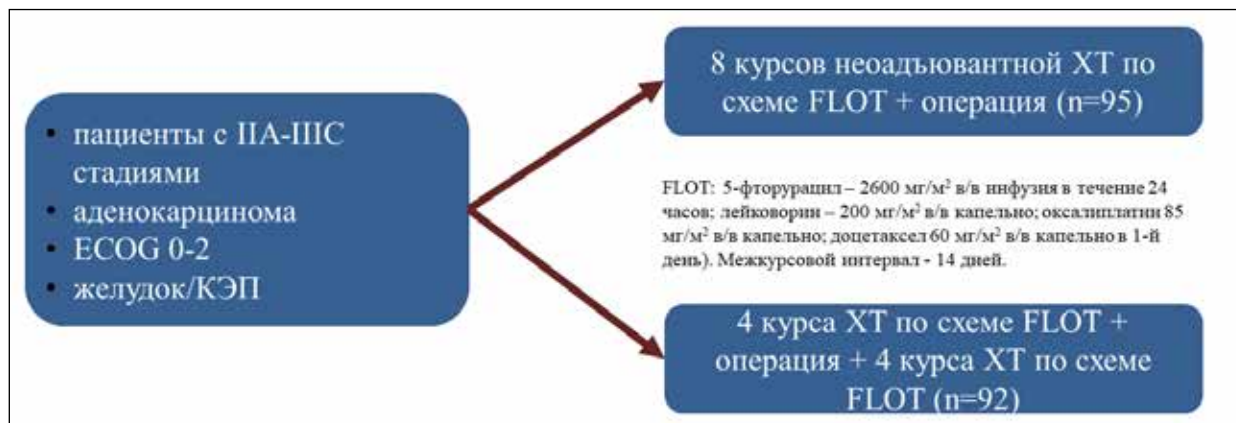


Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design

8-12 недель после хирургического лечения. Все хирургические вмешательства были выполнены по единым методологическим принципам.

Морфологическое исследование операционного материала также включало в себя определение степени лечебного патоморфоза опухоли по Mandard [6], определяли патоморфологическую стадию процесса по первичной опухоли и по лимфоколлекторам — уpT, уpN, на основании чего в дальнейшем проведен анализ частоты снижения стадии опухолевого процесса. Гистологический подтип опухоли оценивали по классификации Lauren.

Для сравнения качественных признаков использовался χ^2 -тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2x2 или точный критерий Фишера при малых выборках. При сравнении количественных признаков применялся t-критерий или критерий Манна — Уитни. Применялся 95% доверительный интервал и двусторонний p. Для проведения однофакторного и многофакторного анализа влияния факторов на БРВ применяли регрессионный анализ по методу Соx. В многофакторный анализ включались только те факторы, которые статистически значимо ассоциировались с возникновением рецидива в однофакторном анализе. Для проведения статистическо-

го анализа были использованы следующие программные комплексы: Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, 2016) и MedCalc, версия 20.104 (MedCalc Software Ltd, 2018).

Результаты

В исследование включено 187 пациентов. Все пациенты были разделены на две группы: группу полной неоадьювантной ХТ (n=95) и группу периоперационной ХТ (n=92) (рис. 2).

Сформированные группы были сбалансированы по основным демографическим характеристикам (табл. 1), преимущественно в исследование включены пациенты моложе 65 лет, характеризующиеся местнораспространенной формой РЖ и КЭП, имеющие преимущественно кишечный и диффузный подтип опухоли по классификации Lauren.

Анализируя непосредственные результаты исследования (табл. 2), нами отмечено, что переносимость полного объема ХТ в группе неоадьювантной ХТ составила 88,4% (84/95), в группе периоперационной ХТ — 57,6% (53/92) (p=0,0001). У 94/95 (98,9%) пациентов в группе неоадьювантной ХТ и у 89/92 (96,7%) в группе периоперационной ХТ, которым была выполнена операция, удалось оценить патоморфологический ответ опухоли на проведенное лекарственное лечение.

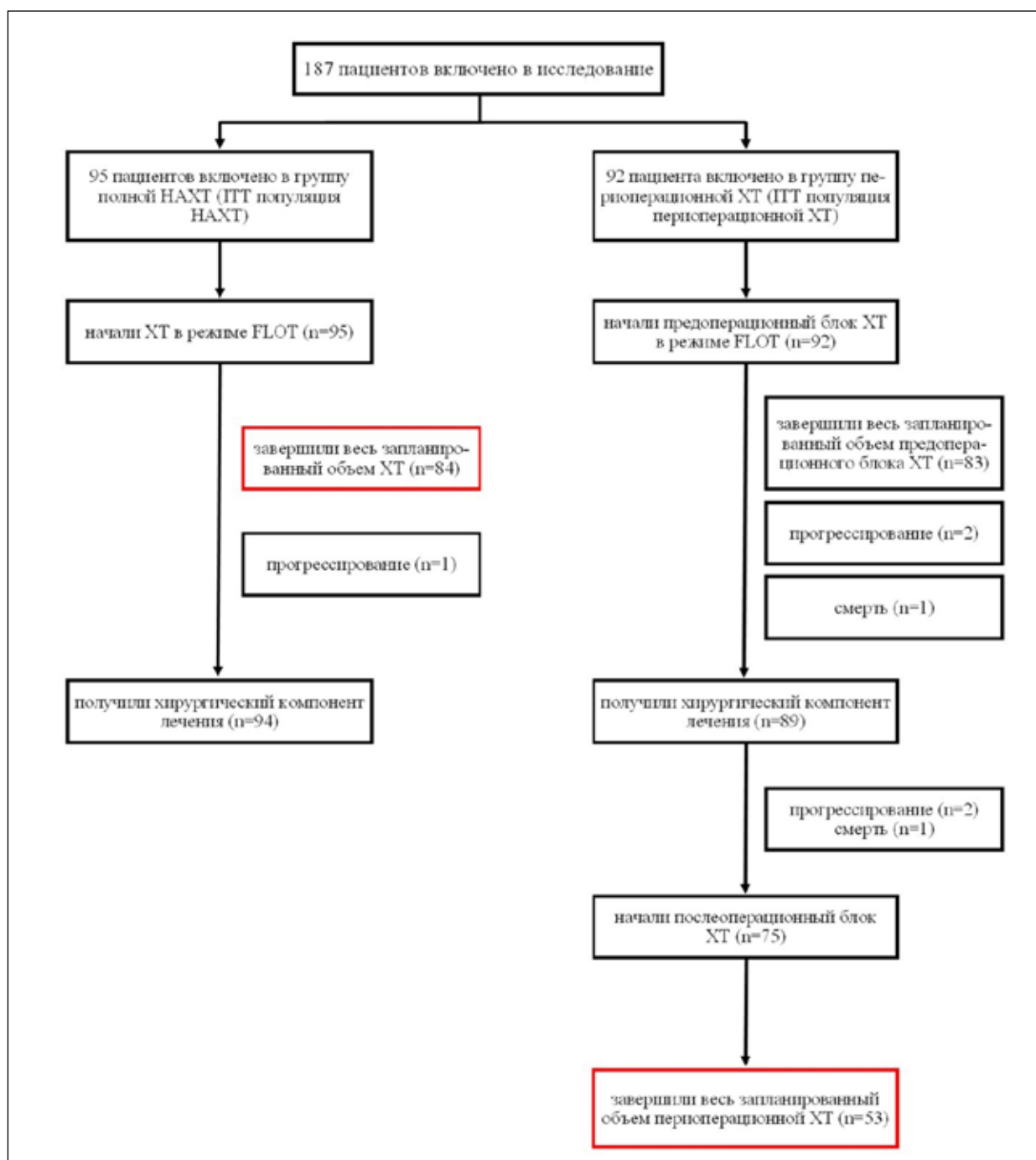


Рис. 2. Диаграмма CONSORT
Fig. 2. CONSORT diagram

Частота лимфодиссекции в объеме D2 в группе неoadъювантной ХТ составила 100% (95/95), в группе периоперационной ХТ — 96,7% (88/89). Частота R0 резекций в обеих группах существенного различия не имела: в группе неoadъювантной ХТ — 97,9% (92/94), в

группе периоперационной ХТ — 95,5% (85/89). Частота полных патоморфологических ответов в группе неoadъювантной ХТ составила 17% (16/94), в группе периоперационной ХТ — 13,5% (12/89) ($p=0,54$). Частота патоморфологических ответов опухоли на лекар-

Таблица 1. Характеристика включенных пациентов
Table 1. Patient characteristics

Характеристика	Неoadъювантная ХТ (n=95)	Периоперационная ХТ (n=92)	p
Возраст			
<65	66 (69,5%)	62 (67,4%)	0,57
≥ 65	29 (30,5%)	30 (32,6%)	
Пол			
Мужчины	60 (63,2%)	58 (63,04%)	1,0
Женщины	35 (36,8%)	34 (36,95%)	
ECOG			
0-1	78 (82,1%)	69 (75%)	0,29
2	17 (17,9%)	23 (25%)	
Локализация первичной опухоли			
КЭП	17 (17,9%)	10 (10,9%)	0,21
Желудок	78 (82,1%)	82 (90,1%)	
Стадия (cT)			
T2	8 (8,4%)	12 (13,1%)	0,31*
T3	42 (44,2%)	29 (31,5%)	
T4	45 (47,4%)	51 (55,4%)	
Стадия (cN)			
N0	10 (10,5%)	12 (13%)	0,65**
N1	58 (61%)	67 (72,8%)	
N2	21 (22,1%)	8 (8,7%)	
N3	6 (6,3%)	5 (5,4%)	

Таблица 1. Характеристика включенных пациентов (продолжение)
Table 1. Patient characteristics (continuation)

Характеристика	Неoadъювантная ХТ (n=95)	Периоперационная ХТ (n=92)	p
Стадия процесса			
IIA	6 (6,3%)	11 (12%)	0,07&
IIB	25 (26,3%)	31 (33,7%)	
IIIA	42 (44,2%)	35 (38%)	
IIIB	18 (18,9%)	12 (13%)	
IIIC	4 (4,2%)	3 (3,3%)	
Гистологический тип			
Аденокарцинома	74 (77,9%)	75 (81,5%)	0,6
Перстневидноклеточный рак	21 (22,1%)	17 (18,5%)	
Гистологический подтип (по Lauren)			
Кишечный	43 (45,3%)	41 (44,6%)	
Диффузный	36 (37,9%)	33 (34,7%)	
Смешанный	16 (16,8%)	18 (19,6%)	

Примечание: * — сравнение T2-3 с T4; ** — сравнение N0 с N+; & — сравнение II стадии с III
Note: * — comparison of T2-3 with T4; ** — comparison of N0 with N+; & — comparison of stage II with III

ственную терапию 1-2 степени по Mandard, так называемый большой патоморфологический ответ, составила в группе неoadъювантной ХТ 40,4% (38/94), в группе периоперационной ХТ — 23,6% (21/89) (p=0,02). Мы также оценили в каждой группе комбинированного лечения частоту down-staging (снижение стадии опухолевого процесса после хирургического лечения). Так, этот показатель составил в группе пациентов неoadъювантной ХТ 57/94 (60,6%), в группе периоперационной ХТ — 41/89 (46,1%) (p=0,05). Также отмечено статистически значимое увеличение

частоты снижения стадии по категории N в группе неoadъювантной ХТ по сравнению с периоперационной — 56,4% (53/94) и 30,3% (27/89) соответственно (p=0,03).

Однофакторный анализ проведен на пациентах группы неoadъювантной ХТ (n=95) и периоперационной ХТ (n=92), всего включено в однофакторный анализ 187 пациентов. В таблице 3 систематизированы данные однофакторного и многофакторного анализов.

Факторами, статистически значимо ассоциировавшимися с возникновением рецидива, оказались достижение степени патомор-

Таблица 2. Непосредственные результаты лечения
Table 2. Immediate results of treatment

	Неоадьювантная ХТ (n=95)	Периоперационная ХТ (n=92)	P
Переносимость полного объема ХТ	84/95 (88,4%)	53/92 (57,6%)	0,0001
Частота выполнения операции (хирургическая популяция пациентов)	94/95 (98,9%)	89/92 (96,7%)	0,36
Частота лимфодиссекций D2	94/94 (100%)	88/89 (98,9%)	0,49
Частота резекций R0	92/94 (97,9%)	85/89 (95,5%)	0,43
Частота полных патоморфологических ответов по Mandard	16/94 (17%)	12/89 (13,5%)	0,54
Частота патоморфологических ответов 1-2 степени по Mandard	38/94 (40,4%)	21/89 (23,6%)	0,02
Частота снижения стадии процесса после резекции (сTNM > ypTNM)	57/94 (60,6%)	41/89 (46,1%)	0,05
cT > ypT	44/94 (46,8%)	40/89 (44,9%)	0,8
cN > ypN	53/94 (56,4%)	27/89 (30,3%)	0,03

морфоза 1-2 по Mandard (ОР 0,52, 95% ДИ, 0,294-0,907, $p=0,02$), перстневидноклеточный тип опухоли (ОР 2,07, 95% ДИ, 1,164-3,677, $p=0,01$), наличие down-staging (ОР 0,33, 95% ДИ, 0,194-0,553, $p=0,0001$), полный патоморфоз (ОР 0,4, 95% ДИ, 0,173-0,947, $p=0,04$), кишечный подтип опухоли (ОР 1,74, 95% ДИ, 0,338-0,956, $p=0,03$) и диффузный подтип опухоли (ОР 1,74, 95% ДИ, 1,052-2,874, $p=0,03$), а также проведение неоадьювантной ХТ (ОР 0,56, 95% ДИ 0,342-0,922, $p=0,02$). Перечисленные факторы включены в многофакторный анализ. По результатам многофакторного анализа, наличие снижения стадии опухолевого процесса определено как статистически значимый благоприятный предиктор возникновения рецидива, снижающий риск развития события на 60% (ОР 0,4, 95% ДИ, 0,22-0,726, $p=0,0001$), а также имеется тенденция к снижению риска развития рецидива у пациентов, получивших

неоадьювантную ХТ (ОР 0,63, 95% ДИ, 0,377-1,045, $p=0,07$).

На рисунке 3 представлен график БРВ подгруппового анализа в зависимости от наличия или отсутствия снижения стадии опухолевого процессе после хирургического лечения в группе неоадьювантной ХТ (n=94). Медиана ВБП в подгруппе наличия снижения стадии заболевания (n=57) составила 32,5 мес., в подгруппе отсутствия этого фактора (n=37) этот показатель равнялся 18,7 мес. Однолетняя БРВ в подгруппе снижения стадии составила 90%, в подгруппе отсутствия снижения — 64% (ОР 0,3, 95% ДИ, 0,12-0,51, $p=0,0001$).

На рисунке 4 представлен график БРВ подгруппового анализа в зависимости от наличия или отсутствия снижения стадии опухолевого процесса в группе периоперационной ХТ. Однолетняя БРВ в подгруппе снижения стадии составила 82% (n=41),

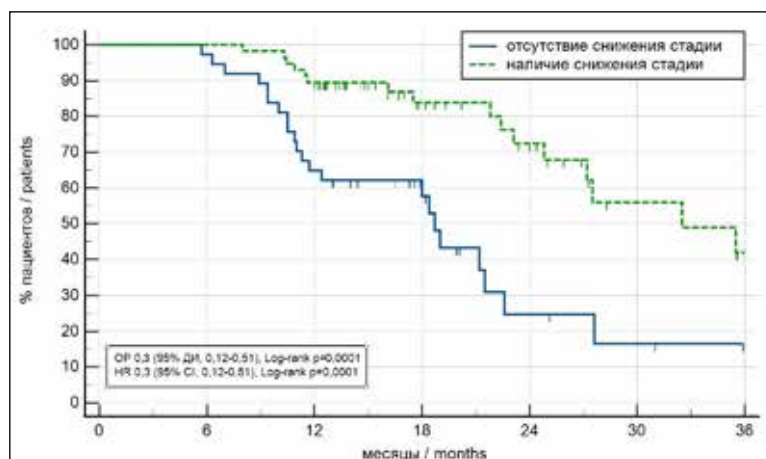


Рис. 3. Кривая безрецидивной выживаемости в группе неoadъювантной ХТ
Fig. 3. Progressive-free survival curve in the neoadjuvant CT group

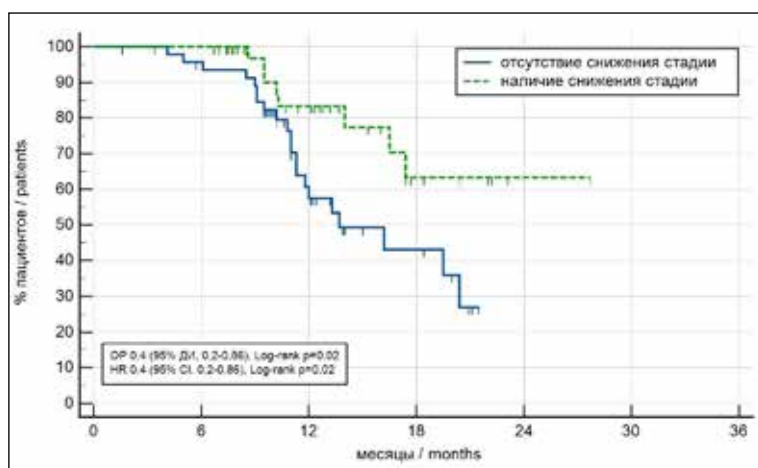


Рис. 4. Кривая безрецидивной выживаемости в группе периоперационной ХТ
Fig. 4. Progressive-free survival curve in the perioperative CT group

в подгруппе отсутствия снижения (n=48) — 58% (ОР 0,4, 95% ДИ, 0,2-0,86, p=0,02).

Обсуждение

В проведенном нами исследовании, на основании данных анализа ПО опухоли на лекарственную терапию, удалось достичь частоты полного ПО в группе неoadъювантной ХТ равной 17% (16/94) и 13,5% (12/89) в группе периоперационной ХТ (p=0,54). Также в группе неoadъювантной ХТ оказалась выше и частота ПО 1-2 степени по Mandard, чем в группе периоперационной ХТ — 40,4% (38/94) и 23,6% (21/89) соответственно (p=0,02). Аналогична и частота снижения стадии опу-

холевого процесса, которая оказалась выше в группе неoadъювантной ХТ по сравнению с периоперационной ХТ — 60,6% (57/94) и 46,1% (41/89) соответственно (p=0,05).

Наибольшая частота полного и субтотального патоморфоза была продемонстрирована в немецком исследовании II фазы [18]. В нем авторы пришли к выводу, что режим FLOT обеспечивает достижение большей частоты полного (TRG1a по Becker) лечебного патоморфоза по сравнению с режимом ECF/ECX — 20% и 6% соответственно (p=0,02). В работе проанализирована частота субтотальных ПО, которая включает в себя TRG 1a/b по классификации Becker: 37% в группе

Таблица 3. Результаты однофакторного и многофакторного анализов
Table 3. Results of univariate and multivariate analyzes

Фактор	Однофакторный анализ (n=187)			Многофакторный анализ		
	ОР/HR	95% ДИ/CI	P	ОР/HR	95% ДИ/CI	P
Возраст (менее 60)	1,22	0,743-2,007	0,43			
Возраст (более 60)	0,82	0,498-1,346	0,43			
Локализация опухоли в желудке (n=160)	0,93	0,478-1,794	0,82			
Локализация опухоли в КЭП (n=27)	1,08	0,557-2,091	0,82			
Перстневидноклеточная опухоль (n=38)	2,07	1,164-3,677	0,01	1,58	0,875-2,866	0,13
Наличие down-staging (сTNM > ypTNM) (n=98)	0,33	0,194-0,553	0,0001	0,4	0,220-0,726	0,0001
Полный патоморфоз (n=28)	0,4	0,173-0,947	0,04	0,81	0,292-2,261	0,69
Выполнение всего запланированного объема ХТ (n=137)	0,65	0,351-1,209	0,18			
Проведение неoadъювантной ХТ (n=95)	0,56	0,342-0,922	0,02	0,63	0,377-1,045	0,07
Степень патоморфоза TRG 1-2 по Mandard (n=59)	0,52	0,294-0,907	0,02	0,84	0,428-1,643	0,61
Статус опухоли T1-2 (n=20)	0,98	0,427-2,293	0,98			
Статус опухоли T3-T4 (n=167)	1,01	0,436-2,342	0,98			
Статус лимфоузлов N+ (n=165)	1,16	0,529-2,558	0,7			
Кишечный подтип по Lauren (n=84)	0,57	0,338-0,956	0,03	0,88	0,422-1,827	0,72
Диффузный подтип по Lauren (n=69)	1,74	1,052-2,874	0,03	0,97	0,456-2,065	0,94
Смешанный подтип по Lauren (n=20)	1,07	0,569-2,000	0,84			

FLOT и 23% в группе ECF/ECX ($p=0,02$). Наиболее часто полный патоморфоз отмечался в подгруппе кишечного гистотипа опухоли — 23% в группе FLOT и 10% в группе ECF/ECX ($p=0,07$). При диффузном подти-

пе полный ПО был зарегистрирован в 3% в группе FLOT и ECF/ECX. При смешанном подтипе в группе FLOT не было отмечено полных патоморфозов, в группе ECF/ECX они составили 14% ($p=0,4$).

Увеличение дозовой интенсивности в предоперационном периоде за счет проведения полной неоадьювантной ХТ оправдано стремлением к увеличению частоты патоморфологических ответов, что может являться благоприятным фактором улучшения отдаленных результатов лечения пациентов. Так, в английском исследовании ST03 [16] и исследовании, представленном на ASCO в 2021 году Naruagachi et al. [19], было отмечено, что достижение патоморфоза TRG 1-2 по сравнению с TRG ≥ 3 статистически значимо улучшает отдаленные результаты комбинированного лечения пациентов — ОВ и БРВ. В отечественном исследовании из реальной клинической практики [20], в котором сравнивали эффективность периоперационных режимов ХТ по схеме FLOT и FOLFOX в лечении местнораспространенных форм РЖ, была оценена частота достижения патоморфологических ответов. Авторами было отмечено, что частота достижения большого патоморфологического ответа (TRG 1-2) составила 27,03% (20/74) случаев в группе пациентов, получавших FLOT, и 23,26% (10/43) случаев в группе больных, получавших FOLFOX ($p=0,6525$).

Подгрупповой анализ в нашем исследовании продемонстрировал увеличение показателей БРВ у пациентов со снижением стадии опухолевого процесса как в группе неоадьювантной ХТ, так и в периоперационной ХТ. В 2021 году было опубликовано наблюдательное исследование Deng et al. [21], в котором оценили общую выживаемость пациентов в зависимости от снижения стадии заболевания. В анализ было включено 2382 пациента из онкологического регистра. Первичная конечная точка — ОВ. Исследователи ранжировали всех пациентов на 3 группы в зависимости от степени снижения стадии после предоперационной терапии: 1 группа — высокочувствительные опухоли, пациенты с урТ0N0; 2 группа — чувствительные, пациенты, у которых патоморфологическая стадия оказалась ниже,

чем клиническая, исключая урТ0N0; 3 группа — рефрактерные (патоморфологическая стадия не изменилась или стала выше). Медиана наблюдения составила 34 месяца. Исследователи установили, что пациенты с рефрактерными опухолями имели худшую выживаемость, чем пациенты с чувствительными опухолями (ОР 0,39, 95% ДИ 0,32-0,46) и высокочувствительными (ОР 0,12, 95% ДИ 0,07-0,20, $p<0,001$).

Проведенный нами многофакторный анализ продемонстрировал, что снижение стадии онкологического процесса снижает на 60% риск развития рецидива (ОР 0,4, 95% ДИ, 0,22-0,726, $p=0,0001$). Также прогностически благоприятным фактором является проведение неоадьювантной ХТ, которая позволяет снизить риск рецидива более чем на 30% (ОР 0,63, 95% ДИ, 0,377-1,045, $p=0,07$). Данный фактор имеет тенденцию к снижению риска развития рецидива, вероятно, это обусловлено недостаточной мощностью исследования, чтобы он имел статистическую значимость.

Заключение

Таким образом, режим полной неоадьювантной ХТ по схеме FLOT, на основании проведенного нами ретроспективного анализа, может позволить увеличить частоту снижения стадии опухолевого процесса и частоту больших патоморфологических ответов опухоли на предоперационную лекарственную терапию, что в свою очередь, продемонстрировало улучшение отдаленных результатов лечения местнораспространенного РЖ и КЭП. Полученные нами результаты могут стать триггером для проведения проспективного исследования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. — 252 с.
2. Messenger M., Lefevre J., Pichot-Delahaye V. et al. The impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with gastric signet ring cell adenocarcinoma: A multicenter comparative study // *Annals of Surgery*. — 2011. — 254 (5). — P. 684-693. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182352647
3. Бесова Н.С., Болотина Л.В., Гамаюнов С.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли. — 2023. — 13 (3). — С. 405-424.
4. Prasad P., Sivaharan A., Navidiet M. et al. Significance of neoadjuvant downstaging in gastric adenocarcinoma // *Surgery*. — 2022. — 172 (2). — P. 593-601. DOI: 10.1016/j.surg.2022.03.005
5. Davies A.R., Gossage J.A., Zylstra J. et al. Tumor stage after neoadjuvant chemotherapy determines survival after surgery for adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction // *J. Clin. Oncol.* — 2014. — 32 (27). — P. 2983-90. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.9070
6. Кочкина С.О., Гордеев С.С., Мамедли З.З. Неoadъювантная химиотерапия в лечении рака прямой кишки без поражения мезоректальной фасции с негативными факторами прогноза // *Тазовая хирургия и онкология*. — 2020. — 10 (2). — С. 42-46.
7. Сунь Х., Неред С.Н., Трякин А.А. и др. Результаты комбинированного лечения резектабельного рака желудка в зависимости от статуса микросателлитной нестабильности // *Тазовая хирургия и онкология*. — 2023. — 13 (2). — С. 17-26.
8. Mandard A., Dalibard F., Mandard J. et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinico-pathologic correlations // *Cancer*. — 1994. — 73 (11). — P. 2680-2686. DOI: 10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2680::aid-cncr2820731105>3.0.co;2-c
9. Ryan R., Gibbons D., Hyland J.M. et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer // *Histopathol.* — 2005. — 47 (2). — P. 141-46. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2005.02176.x
10. Becker K., Mueller J.D., Schulmacher C. et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy // *Cancer*. — 2003. — 98 (7). — P. 1521-30. DOI: 10.1002/cncr.11660
11. Rodel C., Martus P., Papadopoulos T. et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — 23 (34). — P. 8688-96. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.1329
12. Fareed K.R., Ilyas M., Kaye P.V. et al. Tumour regression grade (TRG) analyses in patients with resectable gastro-oesophageal adenocarcinomas treated with platinum-based neoadjuvant chemotherapy // *Histopathol.* — 2009. — 55 (4). — P. 399-406. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2009.03404.x
13. Mancini R., Pattaro G., Diodoro M.G. et al. Tumor regression grade after neoadjuvant chemoradiation and surgery for low rectal cancer evaluated by multiple correspondence analysis: ten years as minimum follow-up // *Clin. Colorect. Cancer*. — 2018. — 17(1). — P. e13-9. DOI: 10.1016/j.clcc.2017.06.004
14. Mokadem I., Dijksterhuis W.P.M., van Putten M. et al. Recurrence after preoperative chemotherapy and surgery for gastric adenocarcinoma: a multicenter study // *Gastr. Cancer*. — 2019. — 22 (6). — P. 1263-73. DOI: 10.1007/s10120-019-00956-6
15. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C. et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial // *Lancet*. — 2019. — 393. — P. 1948-1957. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1
16. Cunningham D., Stenning S., Smyth E. et al. Perioperative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2–3 trial // *Lancet*. — 2017. — 18 (3). — P. 357-370. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30043-8
17. Mansour J., Tang L., Shah B. et al. Does graded histologic response after neoadjuvant chemotherapy predict survival for completely resected gastric cancer? // *Ann. Surg. Oncol.* — 2007. — 14. — P. 3412-3418. DOI: 10.1245/s10434-007-9574-6
18. Al-Batran S.E., Hofheinz R.D., Pauligk C. et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial // *Lancet Oncol.* — 2016. — 17 (12). — P. 1697-708. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30531-9
19. Hapuarachi B., Lee R., Khan A. et al. Real-world data (RWD) reveals benefit for adjuvant chemotherapy

- with docetaxel, oxaliplatin and fluorouracil/leucovorin (FLOT) is limited to those with tumour regression grade (TRG) ≥ 3 in oesophago-gastric cancer (OGC) // *J. Clin. Oncol.* — 2021. — 15. — P. 4039.
DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4039
20. Беляк Н.П., Орлова Р.В., Кутукова С.И. и др. Патоморфологический регресс как показатель эффективности периоперационной FLOT/FOLFOX у пациентов с операбельным раком желудка // *Фарматека.* — 2022. — 7. — С. 78-82.
21. Deng L., Groman A., Jiang C. et al. Association of preoperative chemosensitivity with postoperative survival in patients with resected gastric adenocarcinoma // *JAMA Network Open.* — 2021. — 4(11). — P. e2135340.
DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.35340

© С.Н. Лукмонов, Я.В. Беленькая, С.С. Гордеев, З.З. Мамедли, 2024
УДК 616.351-006.6-08:615.277.3 • DOI: 10.32000/2078-1466-2024-2-23-37

НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ БЕЗ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ВЕРХНЕАМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛА ПРЯМОЙ КИШКИ

С.Н. Лукмонов¹, Я.В. Беленькая^{1,2}, С.С. Гордеев^{1,3}, З.З. Мамедли¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет), г. Москва

³ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Тюмень

NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY WITHOUT RADIATION THERAPY IN UPPER RECTAL CANCER

S.N. Lukmonov¹, Ya.V. Belenkaya^{1,2}, S.S. Gordeev^{1,3}, Z.Z. Mamedli¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

³Tyumen State Medical University, Tyumen

Лукмонов Саидрахим Нодирович — аспирант отделения хирургических методов лечения №3 (колопроктологии) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, тел. +7-989-580-84-95, e-mail: drrakhim46@gmail.com

Lukmonov Saidrakhim N. — postgraduate student of the Department of Surgical Methods of Treatment №3 (Coloproctology) of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology 24 Kashirskoe highway, Moscow, 115522, Russian Federation, tel. +7-989-580-84-95, e-mail: drrakhim46@gmail.com

Реферат

Введение. Опция лучевой терапии при раке прямой кишки предлагается в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях, однако лучевая терапия ассоциирована с отсроченными побочными эффектами. Альтернативой лучевой терапии может быть использование НАХТ. В научной литературе имеется мало информации о роли неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) при верхнеампулярном раке прямой кишки (в/а РПК), в связи с чем мы провели настоящее исследование.

Цель нашего исследования — изучить безопасность и эффективность НАХТ без использования лучевой терапии при в/а РПК.

Методы. Мы провели ретроспективное когортное многоцентровое исследование, в ходе которого проанализировали данные историй болезни пациентов в/а РПК с 2007 по 2020 гг. Основным оцениваемым параметром была 3-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ). Также оценивали частоту полного патоморфологического ответа (pCR), токсичность лечения, частоту послеоперационных осложнений (Clavien — Dindo), степень регрессии опухоли, частоту рецидивов и метастазов, 3-летнюю общую выживаемость (ОВ), частоту завершения полного курса лечения.

Результаты. В исследование было включено 118 пациентов. Медиана наблюдения составила 37,14 месяцев (Q1=25 месяцев, Q3=50,2 месяцев). 3-летняя БРВ составила 90,7%, 3-летняя ОВ — 94,5%. Частота развития рецидивов составила 0%, частота развития метастазов — 13,6%. При многофакторном анализе факторами, достоверно влияющими на БРВ, оказались: возраст ($p=0,010$), pN+ ($p=0,033$). У 15 (12,7%) пациентов, получавших НАХТ, отмечался полный патоморфологический ответ (pCR). Частота снижения стадии N (от cN+ до ypN0) составила 34,7%. Частота завершения полного курса НАХТ составила 91,5%. Гематологическая токсичность 3-4 степени наблюдалась у 4 пациентов (3,3%), негематологическая — у 4 пациентов (3,3%). 1 пациент погиб от острого инфаркта миокарда на фоне проведения НАХТ. Частота развития несостоятельности анастомоза (НА) составила 6,8%. У 1 (0,9%) пациента была выполнена резекция прямой кишки в объеме R1.

Выводы. НАХТ без использования лучевой терапии при в/а РПК имеет приемлемый профиль токсичности, не ухудшает онкологические результаты лечения и потенциально может быть использована для раннего начала системной терапии у отобранной группы пациентов.

Ключевые слова: рак верхнеампулярного отдела прямой кишки, аденокарцинома, неoadъювантная химиотерапия.

Abstract

Introduction. The option of radiation therapy in rectal cancer is proposed in domestic and foreign clinical guidelines, however, radiation therapy is associated with delayed side effects. An alternative to radiation therapy may be the use of NACT. There is little information in the scientific literature about the role of neoadjuvant chemotherapy (NACT) in upper rectal cancer (u/p RC), so we conducted the present study.

The purpose of our study is to study the safety and effectiveness of NACT without the use of radiation therapy in upper rectal cancer.

Methods. We conducted a retrospective cohort multicenter study, during which we analyzed data from medical dates of patients with upper rectal cancer from 2007 to 2020. The main parameter assessed was 3-year disease-free survival (DFS). The pathological complete response (pCR) rate, treatment toxicity, postoperative complications rate (Clavien — Dindo), tumor regression rate, local recurrence and metastasis rate, 3-year overall survival (OS), and completion rate of the full course of treatment were also assessed.

Results. 118 patients were included in the study. Median follow-up was 37,14 months (Q1=25 months, Q3=50,2 months). The 3-year DFS was 90,7%, the 3-year OS was 94,5%. The local recurrence rate was 0%, the rate of metastases was 13,6%. In multivariate analysis, the factors that significantly influenced in DFS were: age ($p=0,010$), pN+ ($p=0,033$). 15 (12,7%) patients receiving NACT registered a complete pathological response (pCR). The frequency N downstaging (from cN+ to ypN0) was 34,7%. The completion rate of the full course of NACT was 91,5%. Hematological toxicity of grade 3-4 was observed in 4 patients (3,3%), non-hematological toxicity in 4 patients (3,3%). 1 patient died from acute myocardial infarction during NACT. The incidence of anastomotic leakage (AL) was 6,8%. R1 rectal resection was performed in 1 (0,9%) patient.

Conclusion. NACT without the use of radiation therapy in upper rectal cancer has an acceptable toxicity profile, does not worsen oncological treatment outcomes, and can potentially be used for early initiation of systemic therapy in a selected group of patients.

Key words: upper rectal cancer adenocarcinoma, neoadjuvant chemotherapy.

Вступление

Вопрос об оптимальной тактике лечения в/а РПК по сей день остается нерешенным. Это связано в первую очередь с его локализацией, так как верхнеампулярный отдел прямой кишки по классификации Европейского общества клинических онкологов (ESMO) локализуется с 10 по 15 см при измерении с помощью ригидного ректоскопа от анокутанной линии [1], у мужчин он частично, а у женщин практически полностью находится в брюшной полости. В отечественных и зарубежных клинических рекомендациях в качестве вариантов лечения в/а РПК предлагаются химиолучевая терапия или только оперативное вмешательство. Однако лучевая терапия ассоциирована с повышенным риском урогенитальных расстройств после операции [2]. Несколько рандомизированных и когортных клинических исследований показали, что частота развития поздних осложнений была достоверно выше у пациентов после низкой передней резекции прямой кишки и предоперационной лучевой терапии, из них частота развития метастазных злокачественных опухолей составила

от 7,8 до 10,4% [3-6], атонии мочевого пузыря — от 22 до 45% [7-9], сексуальных расстройств — от 21 до 46,2% [9-13], анальной инконтиненции — от 10 до 57% [8, 9]. С другой стороны, многие хирурги говорят о возможности проведения хирургического вмешательства на первом этапе лечения в/а РПК [14-18]. Данные о частоте рецидивов РПК без предоперационной терапии остаются спорными. Так, P. Vondeven с соавт. демонстрируют развитие рецидивов в 7,0% случаев при в/а РПК при отсутствии проведения неoadъювантной терапии, а в крупном исследовании MERCURY частота рецидивов после мезоректумэктомии без применения предоперационного лечения при РПК составляет 6,2% в сравнении с 1,2% при проведении предоперационной ЛТ ($p=0,05$) [19]. В последнее время одной из новых опций лечения РПК является использование неoadъювантной химиотерапии (НАХТ). Перенос химиотерапии в неoadъювантный режим может привести к достижению полного патоморфологического ответа на лечение у 13% пациентов [19, 20]. Проведение НАХТ в сравнении с адъювантным режимом химио-

терапии может обеспечить раннее воздействие на микрометастазы [21], поскольку оперативное вмешательство способно усиливать активность факторов роста, что потенциально может стимулировать пролиферацию опухолевых клеток еще до начала адьювантной химиотерапии [22]. В исследовании FOXTROT, в котором изучалось лечение рака ободочной кишки, было показано достоверное снижение частоты прогрессирования при назначении НАХТ, а также повышение вероятности достижения резекции в объеме RO в группе НАХТ 94% в сравнении с 89% в хирургической группе ($p=0,001$), при отсутствии повышения риска послеоперационных осложнений [23]. Учитывая анатомические особенности верхнеампулярного отдела прямой кишки (ВАОПК), его близость к сигмовидной кишке, результаты данного исследования можно экстраполировать на тактику лечения в/а РПК. Использование НАХТ в ряде исследований 2 фазы также показала преимущество при РПК, однако доказательные данные для рекомендации такой тактики отсутствуют [24-26]. Поэтому с учетом неоднозначных данных мировой литературы, отсутствия единых подходов к лечению в/а РПК, вопрос о проведении предоперационного лечения при раке в/а РПК остается открытым. В настоящее время в литературе не описана роль НАХТ при в/а РПК, что привлекло наше внимание и стало причиной проведения настоящего исследования.

Цель нашего исследования — изучить роль НАХТ при в/а РПК.

Материал и методы

Мы провели ретроспективное когортное многоцентровое исследование, в ходе которого проанализировали данные историй болезни пациентов из архива ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», ФГБУ «НМИЦ коло-

проктологии им. А.Н. Рыжих» и ГБУЗ «Онкологический центр Калининградской области» с 2007 по 2020 гг. Мы идентифицировали истории болезни больных в/а РПК, которым на первом этапе проводилась НАХТ по схеме CapOx.

Критериями включения были: локализация опухоли на 10-15 см от анокутанной линии при измерении ригидным ректоскопом, гистологически верифицированный в/а РПК, стадии cT(любое)N1–2M0 и cT4aN0–2M0 по классификации TNM (7-ая редакция), возраст пациентов от 18 до 80 лет, функциональный статус пациента 0–2 балла по шкале ECOG.

Критериями исключения были: проведенная ранее ЛТ или ХЛТ, наличие инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения в течение 6 месяцев до начала лечения, IV стадия заболевания, нестабильная стенокардия в течение 3 месяцев до начала лечения, беременность, метастатические или синхронные злокачественные новообразования, клинически значимые заболевания центральной нервной системы и периферические невропатии в анамнезе, язвенный колит.

Всем пациентам с целью стадирования проводили следующие исследования: ригидная ректоскопия, биопсия, МРТ малого таза, КТ грудной и брюшной полости с контрастированием. Объективный ответ оценивали по максимальному диаметру опухоли на сагиттальных T2-изображениях МРТ в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях (Response evaluation criteria in solid tumors, RECIST v.1.1) [27].

Пациенты получали на предоперационном этапе 4 курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме XELOX (оксалиплатин 130 мг/м² внутривенно в 1-й день, капецитабин 2000 мг 2 раза в день перорально, на 1-14-й дни, курс — 21 день). Оперативное вмешательство выполняли в течение 4 недель после окончания терапии в случае отсутствия роста первичной опухоли по данным контрольной МРТ малого таза. Применялись как открытый, так и лапароскопический хирургический

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Characteristics of patients

Категория	Группа НАХТ N=118 (100%)	
	N	%
Количество пациентов	118	100
Пол		
Женский	55	46,6
Мужской	63	53,4
Возраст		
<50	17	14,4
>50	101	85,6
Статус по шкале ASA, n (%)		
I	32	27,1
II	68	57,6
III	18	15,2
Степень гистологической дифференцировки опухоли		
высокодифференцированная	15	12,7
умереннодифференцированная	93	78,8
низкодифференцированная	9	7,6
недифференцированная	1	0,8
cT		
cT1-2	8	6,8
cT3-4	110	93,2
cN		
cN0	14	11,9
cN1-2	104	88,1
Расстояние от анокутанной линии		
10-12,5 см	84	71,2
12,6-15 см	34	28,8

доступы, выбор хирургического доступа оставался на усмотрение оперирующего хирурга. Во всех группах применяли методику аппаратного двойного прошивания для формирования колоректального анастомоза.

Послеоперационные осложнения оценивали по классификации хирургических осложнений Clavien — Dindo [28].

Конечные точки и статистический анализ

Основным оцениваемым параметром была 3-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ).

Дополнительными оцениваемыми параметрами были: частота полного патоморфологического ответа (pCR), степень регрессии опухоли, токсичность лечения, частота рецидивов и метастазов, частота послеоперационных осложнений, частота завершения полного курса НАХТ по схеме CapOx, 3-лет-

няя общая выживаемость (ОВ). Лечебный патоморфоз оценивали по шкале Dworak [29]. ОВ и БРВ оценивали методом Каплана — Майера, а кривые сравнивали с помощью лог-рангового теста. При анализе данных использовали программное обеспечение SPSS v.23(SPSS Inc., США).

Результаты

В исследование были включены 118 пациентов с в/а РПК (табл. 1).

Как следует из таблицы 1, у большинства пациентов физический статус по шкале ASA составлял II — в 57,6% случаев. Большая часть пациентов была старше 50 лет (85,6%). Поражение регионарных лимфоузлов по данным предоперационной МРТ малого таза наблюдалась у 104 (88,1%) пациентов.

Данные об осложнениях НАХТ представлены в таблице 2.

Таблица 2. Токсичность НАХТ
Table 2. Toxicity of NACT

Показатель	Степени токсичности (CTCAE v.5.0), n (%)		
	I-II	III-V	Общая токсичность
Гематологическая токсичность			
Лейкопения	8 (6,7%)	0 (0%)	8 (6,7%)
Нейтропения	8 (6,7%)	3 (2,5%)	11 (9,3%)
Тромбоцитопения	8 (6,7%)	1 (0,8%)	9 (7,6%)
Повышение АСТ	10 (8,4%)	0 (0%)	10 (8,4%)
Повышение АЛТ	9 (7,6%)	0 (0%)	9 (7,6)
Негематологическая токсичность			
Диарея	15 (12,7%)	1 (0,84%)	16 (13,5%)
Рвота	9 (7,6%)	0 (0%)	9 (7,6%)
Тошнота	37 (31,3%)	0 (0%)	37 (31,3%)
Периферическая полинейропатия	10 (8,4)	1 (0,84%)	11 (9,3%)
Кардиотоксичность	0 (0%)	3 (2,5%)	2 (1,6%)
Бронхоспазм	0 (0%)	1 (0,84%)	1 (0,84%)

Таблица 3. Результаты хирургического лечения
Table 3. Results of surgical treatment

Показатель	N=117 (100%)
I стадия	
ТМЭ	86 (73,5%)
ПМЭ	31 (26,5%)
Всего	79
Осложнения	
I	12 (10,3%)
II	3 (2,6%)
IIIА	5 (4,2%)
IIIB	2 (1,7%)
Несостоятельность анастомоза (НА)	
Нет	109 (93,2%)
Есть	8 (6,8%)
Доступ	
Открытый	46 (39,3%)
Лапароскопический	71 (60,7%)
Частота R0 резекций	
R0	116 (99,1%)
R1	1 (0,85%)
Наличие превентивной кишечной стомы	
Есть	80 (68,4%)
Нет	37 (31,6%)

У 1 (0,84%) пациента развился острый инфаркт миокарда после окончания НАХТ, который привел к летальному исходу. У 2 (1,7%) пациентов после проведения 1 курса ХТ была отмечена кардиотоксичность IV степени в виде нестабильной стенокардии, в связи с чем пациенты были госпитализированы в отделе-

ние реанимации и интенсивной терапии по месту жительства, а далее прекращено проведение оставшихся курсов ХТ. Далее обоим была проведена операция. Наиболее распространенная гематологическая токсичность при проведении НАХТ выражалась в развитии нейтропении у 11 пациентов (9,3%).

При оценке негематологической токсичности тошнота в легкой форме наблюдалась у 1/3 пациентов (37 больных, 31,3%). Диарея и периферическая полинейропатия встречались у 16 (13,5%) и 11 пациентов (9,3%), соответственно.

108 (91,5%) пациентов завершили все 4 курса ПХТ. Помимо описанных выше 3 случаев кардиологических осложнений, причины прекращения химиотерапевтического лечения были следующие: у 1 (0,84%) пациента был зафиксирован ладонно-подошвенный синдром 3 степени, в связи с чем 4 курс ПХТ не проводился, у 1 (0,84%) пациента в процессе введения оксалиплатина на 1 курсе развился бронхоспазм, далее пациенту проводилась химиолучевая терапия (ХЛТ). У 1 (0,84%) больного в процессе прохождения 4 курса ПХТ развилась острая кишечная непроходимость, в связи с чем было выполнено формирование разгрузочной трансверзостомы, а также выполнено МРТ малого таза для оценки эффекта от проведенной НАХТ — отмечен частичный ответ, в последующем больному было проведено оперативное вмешательство. 4 (3,3%) пациента получили только 3 курса ПХТ из-за развития токсичности III степени. После 3 курса у 1 больного (0,84%) был выявлен острый тромбоз глубоких вен голени, после чего отменен 4 курс ПХТ.

Информация о проведенном хирургическом лечении суммирована в таблице 3.

Всем пациентам выполнены сфинктеросохраняющие операции. У большинства пациентов выполняли ТМЭ — у 86 (73,5%); парциальная мезоректумэктомия (ПМЭ) выполнена у 31 (26,5%) пациента. НА наблюдалась у 8 (6,8%) пациентов. Чаще использовался лапароскопический доступ — у 71 (60,7%) пациента (открытый доступ — у 46 (39,3%) пациентов). Превентивную стому формировали 80 (68,4%) пациентам. Летальность после операции не была выявлена. У 1 (0,8%) пациента в группе НАХТ по данным гистологического исследования послеоперационного материала был выявлен подслизистый отсев в крае резекции, который был трактован как резекция в объеме R1. Основные результаты хирургического лечения представлены в таблице 3.

Мы также оценили частоту развития лечебного патоморфоза (табл. 4).

При анализе результатов патоморфологического исследования было выявлено, что у 15 (12,5%) пациентов, получавших НАХТ, отмечался полный патоморфологический ответ (pCR) (4 степень по классификации Dworak). У 1 (0,84%) пациента на фоне проведения НАХТ отмечалось прогрессирование в виде роста опухоли, в связи с чем лечение продолжалось с ХЛТ СД 54 Гр, у данного пациента также отмечался полный патоморфологический ответ. Мы изучили распределение стадий заболевания после гистологического исследования операционного материала (табл. 5).

Таблица 4. Частота лечебного патоморфоза по Dworak (%)
Table 4. Frequency of therapeutic pathomorphosis according to Dworak (%)

Степени регрессии опухоли по Dworak	N, %
4	16 (13,6%)
3	13 (11,0%)
2	65 (55,1%)
1	24 (20,3%)

Таблица 5. Патоморфологическая стадия, N (%)
Table 5. Pathomorphological stage, N (%)

Стадия	НАХТ, N (%)
ypT1-2N0M0	16 (13,6%)
ypT3N0M0	44 (37,3%)
ypT4aN0M0	3 (2,5%)
ypT1-4N1-2M0	39 (33,1%)

Частота снижения стадии N (от cN+ до ypN0) составил 34,7%. Частота снижения стадии T (от cT3-4 до ypT1-2) составила 46,5%.

Медиана наблюдения составила 37,14 месяцев (Q1=25 месяцев, Q3=50,2 месяцев). 3-летняя ОВ составила 94,5% (рис. 1), а 3-летняя БРВ — 90,7% (рис. 2). Частота рецидивов

составила 0%, а частота развития метастазов за период наблюдения — 16 (13,6%) пациентов.

Нами был проведен однофакторный анализ критериев, которые могли повлиять на показатели 3-летней ОВ, данные представлены в таблице 6.

Таблица 6. Влияние факторов на ОВ — однофакторный регрессионный анализ (Cox-регрессия)
Table 6. Influence of factors on overall survival — single-factor regression analysis (Cox-regression)

Фактор	p	ОР	95%ДИ
Возраст	0,08	1,0102	0,988-1,229
Женский пол	0,375	0,534	0,133-2,139
Локализация опухоли (10-12,5 см)	0,305	0,335	0,041-2,706
cT3-4	0,475	0,682	0,239-1,947
cN+	0,480	24,459	0,003-174,0
pT3-4	0,079	1,712	0,941-3,117
pN+	0,179	1,878	0,749-4,712
CRM-	0,620	1,423	0,353-5,737
EMVI +	0,793	0,828	0,202-3,401
G3	0,635	0,725	0,192-2,734
Наличие послеоперационных осложнений	0,541	1,669	0,324-8,603
PME	0,935	0,934	0,181-4,831
ECOG2-3	0,080	3,474	0,864-13,977
HA	0,635	0,045	0,001-170,31

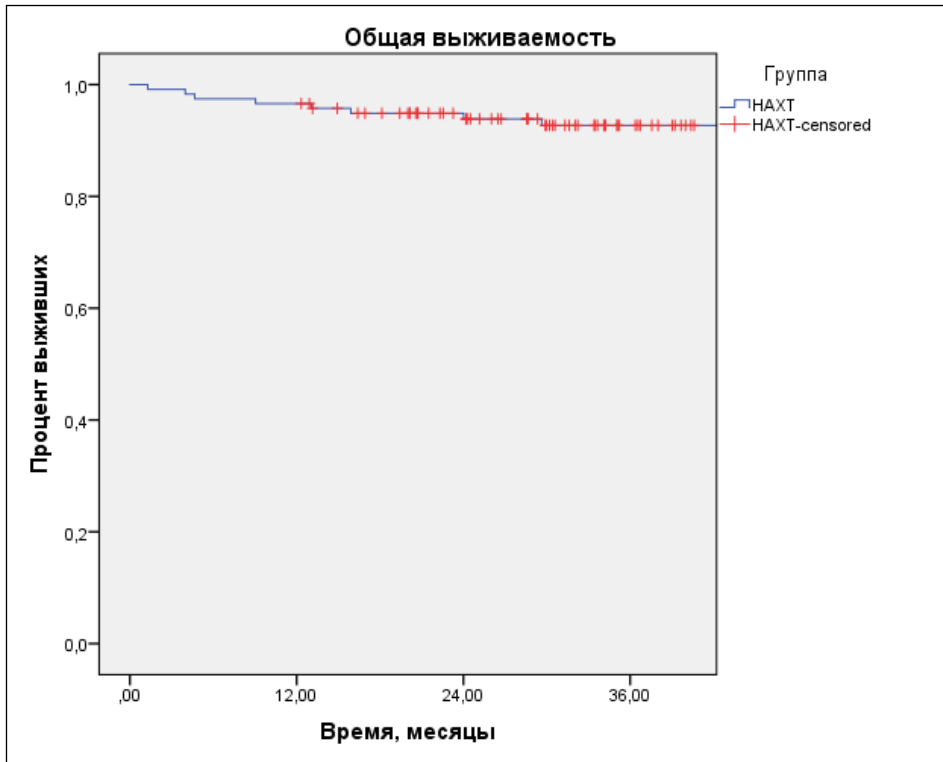


Рис. 1. ОВ пациентов в зависимости от тактики лечения
Fig. 1. Overall patient survival depending on treatment tactics

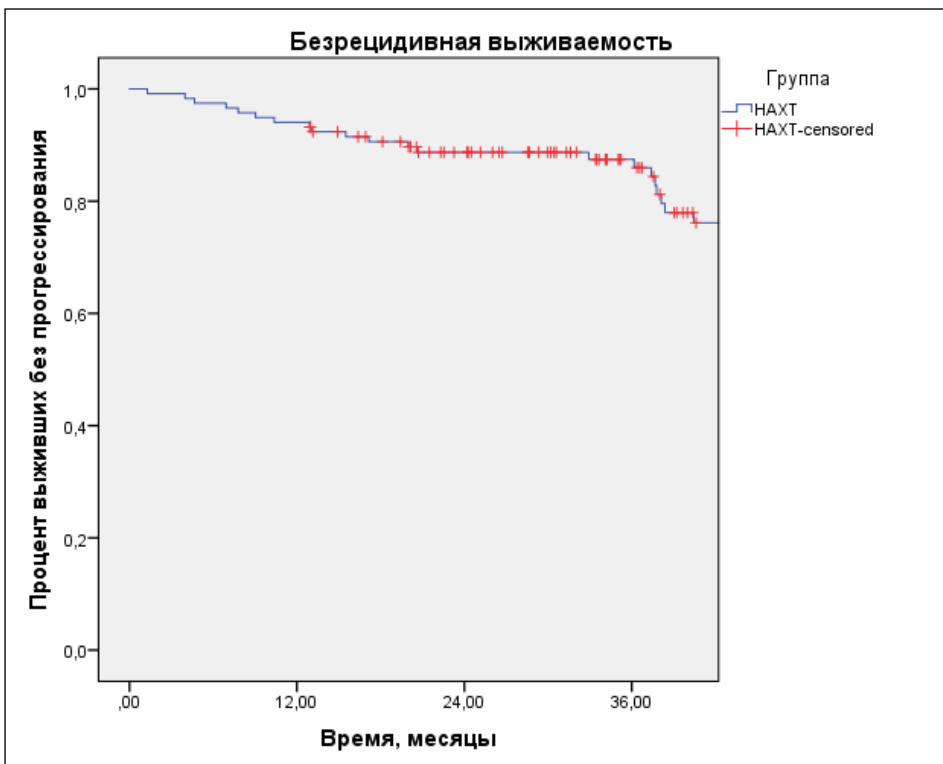


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость
Fig. 2. Disease-free survival

При проведении однофакторного анализа не было выявлено факторов, достоверно влияющих на ОВ.

Нами был проведен однофакторный анализ критериев, которые могли повлиять на показатели 3-летней БРВ, данные представлены в таблице 7.

При проведении однофакторного анализа выявлено достоверное влияние на БРВ сле-

дующих факторов: возраст, наличие поражения регионарных лимфоузлов по данным послеоперационного патоморфологического исследования и степень дифференцировки опухоли — G3. Данные представлены в таблице 7. Мы провели многофакторный анализ критериев, показавших достоверное влияние на БРВ по данным однофакторного анализа (табл. 8).

Таблица 7. Влияние факторов на БРВ — однофакторный регрессионный анализ (Cox-регрессия)
Table 7. The influence of factors on disease-free survival — single-factor regression analysis (Cox-regression)

Факторы	р	ОР	95%ДИ
Возраст	0,013	1,081	1,016-1,150
Женский пол	0,296	0,639	0,276-1,479
Локализация опухоли (10-12,5 см)	0,089	0,349	0,104-1,176
cT3-4	0,791	1,145	0,420-3,123
cN+	0,173	4,046	0,543-30,139
pT3-4	0,079	1,712	0,941-3,117
pN+	0,013	2,190	1,182-4,057
CRM-	0,61	0,78	0,30-2,04
EMVI +	0,76	1,107	0,57-2,144
G3	0,027	2,394	1,103-5,192
Наличие послеоперационных осложнений	0,064	2,352	0,953-5,807
PME	0,071	3,111	0,909-10,648
ECOG2-3	0,107	1,981	0,86-4,55
HA	0,704	1,326	0,310-5,676

Таблица 8. Влияние факторов на БРВ — многофакторный регрессионный анализ (Cox-регрессия)
Table 8. Influence of factors on disease-free survival — multivariate regression analysis (Cox regression)

Фактор	р	ОР	95% ДИ
Возраст	0,010	1,087	1,020-1,158
pN	0,033	2,160	1,065-4,380
G3	0,171	1,705	0,795-3,656

При проведении многофакторного анализа на БРВ достоверное влияние сохраняли возраст и наличие поражения регионарных лимфоузлов по данным патоморфологического исследования.

Обсуждение

Наше исследование является одним из немногих, где изучалась роль НАХТ при в/а РПК. Показатели 3-летней БРВ в нашем исследовании составили 90,7%, что сходно с данными рандомизированного исследования FOWARC, в котором сравнивали три подхода лечения при РПК вне зависимости от локализации опухоли, при этом 3-летняя БРВ в группе пациентов, которые получали 4 или 6 курсов ХТ по схеме mFOLFOX6 составила 90,7%, а в группе пациентов, получающих ХТ по схеме mFOLFOX6 и ЛТ, — 89,1% [30].

Напротив, K. Miwa с соавт. в своем рандомизированном исследовании 2 фазы, где сравнивали эффективность и безопасность ХТ по схеме SOX (S-1 + оксалиплатин) с mFOLFOX6 в качестве НАХТ без проведения ЛТ при локализованном РПК, показали худшие результаты 3-летней БРВ по сравнению с нашими данными: в группе SOX 3-летняя БРВ составила 69,5% в сравнении с 73,4% в группе mFOLFOX (p=0,5315) [25]. Также более низкие показатели по сравнению с нашими результатами показали M. Ding с соавт., на основании ретроспективного исследования, в котором сравнивали схемы ХТ mFOLFOXIRI и mFOLFOX 6, при этом 3-летняя БРВ составила 75% и 66,7%, соответственно (p=0,047) [31]. В работе C. Matsuda с соавт. при изучении режима ХТ XELOXIRI при РПК 3-летняя БРВ составила 77,3% [32]. K. Toritani с соавт. в проспективном исследовании 2 фазы изучали эффективность ХТ по схеме mFOLFOX6+панитумумаб. БРВ в данной работе составила 79,0% [33]. А в исследовании FOXTROT, где сравнивали НАХТ и хирургическое лечение при раке ободочной кишки, авторами были получены достоверно более высокие результаты 2-летней БРВ

в сравнении с нашими: 2-летняя БРВ в группе НАХТ составила 83,1% в сравнении с 78,5% в хирургической группе (ОР 0,72; 95%ДИ 0,54 – 0,98) [34]. В нашем исследовании частота развития рецидивов через 3 года составила 0%. В работах других авторов частота развития рецидивов составила от 0 до 13,9% [24, 30, 31, 35-37].

При проведении нами многофакторного анализа критериев, влияющих на БРВ, были выделены 2 фактора — возраст (p=0,010) и наличие поражения регионарных лимфоузлов по данным патоморфологического исследования (p=0,033). Схожие результаты получили J. Kim и соавт. в ретроспективном исследовании (79 пациентов), сравнив результаты лечения больных РПК со стадией cT2-3N0 с использованием предоперационной ХЛТ и без предоперационного лечения: в данной работе отметили пожилой возраст как неблагоприятный фактор, влияющий на 5-летнюю ОВ (p=0,045) [38]. Также L. Jing с соавторами в своем популяционном исследовании, в котором идентифицировали 226 430 больных колоректальным раком, пришли к выводу, что возраст старше 60 лет ассоциирован с худшими результатами 5-летней ОВ и 5-летней канцерспецифичной выживаемости (p=0,001) [39]. Второй фактор, который достоверно влиял на риск прогрессирования заболевания — наличие пораженных регионарных лимфоузлов по данным патоморфологического исследования — pN+ (p=0,033). Аналогичные данные были продемонстрированы во многих работах [38, 40, 41]. Напротив, T. Shiraishi с соавт. в своем ретроспективном исследовании (102 пациента) об эффективности проведения НАХТ без применения ЛТ при нижеампулярном РПК, проведя многофакторный анализ риска прогрессирования заболевания, сообщают о других прогностических факторах, таких как степень регрессии объема опухоли (p=0,002) и усEMVI (экстрамуральная сосудистая инвазия после НАХТ) (p=0,01) [42]. В литературе описаны и другие

прогностические факторы для БРВ, например, наличие опухолевых депозитов, критерии сТ, пол и рТ_{mac}/рТ_{mic} (степени патоморфологического ответа) [24, 30, 43].

В нашем исследовании частота рCR составила 12,7%, что схоже с результатами исследования CONVERT с 663 пациентами, в котором также сравнивали HAXT по схеме CAPOX с пролонгированным курсом ХЛТ, при этом частота рCR в группе HAXT составила 11,0%. Также схожие с нашими результаты получили в исследовании CORONA I, где использовался режим CapOx (4 курса) в качестве HAXT, при этом частота рCR составила 12%. Однако, снижение стадии N на фоне лечения было выявлено в 56,7% случаев [44], что выше, чем в нашей работе, в которой процент снижения стадии N (от cN+ до ypN0) составил 34,7%. Такое различие в ответе на ХТ в указанных исследованиях можно объяснить проведением разных режимов ХТ (например, с добавлением таргетных препаратов) и различными временными промежутками между окончанием ХТ и операцией. Shrang с соавт. в пилотном исследовании с 32 пациентами продемонстрировали многообещающие результаты с частотой рCR 25%, хорошим уровнем ответа на проведенные 6 курсов ХТ по схеме FOLFOX + бевацизумаб [35]. Напротив, H. Zhao с соавт. в своем ретроспективном исследовании изучали режимы ХТ CapOx и mFOLFOX6 при средне- и нижеампулярном РПК, при этом частота рCR составила 6,25% в группе CapOx и 8,33% в mFOLFOX, что ниже, чем в нашем исследовании. Частота завершения полного курса в нашем исследовании составила 91,5%, что сопоставимо с другими исследованиями, в которых данный показатель составил от 73 до 91% [44-47].

В 1 (0,84%) случае отмечался летальный исход после ХТ от острого инфаркта миокарда. R. Glynn-Jones и соавт. в своем исследовании, включающем 20 пациентов, сообщили об 1 (5%) случае развития острого инфаркта миокарда на фоне ХТ по схеме FOLFOX+бевацизумаб [48]. У 2 (1,7%) паци-

ентов после проведения 1 курса ХТ была отмечена кардиотоксичность IV степени в виде нестабильной стенокардии. О схожей токсичности сообщают D. Shrag и соавт. в пилотном исследовании, включающем 32 пациента, в котором применяли режим HAXT FOLFOX+бевацизумаб, и у 2 (6,35%) пациентов наблюдалась кардиотоксичность 4 степени (однако данные наблюдения могли быть связаны с применением бевацизумаба, которого не было в нашей работе). В других крупных работах при проведении HAXT кардиотоксичность III-V степени не наблюдалась [31, 49-52]. Также у 1 (0,84%) пациента в процессе 4 курса ПХТ развилась острая кишечная непроходимость, после чего была сформирована разгрузочная трансверзостома. О подобного рода тяжелых осложнениях ПХТ также сообщили Uehara с соавт.: на фоне непроходимости у 1 (3,1%) пациента выявили перфорацию толстой кишки. Что касается негематологической токсичности, тошнота отмечалась у трети пациентов (31,1% случаев), среди них рвота развилась у 7,6% пациентов, причем во всех случаях отмечалась клинически незначимая I степень рвоты. Kenichiro с соавт. в своем проспективном исследовании, включающем 50 пациентов, получавших FOLFOX6 с панитумумабом, сообщают о 4% случаев развития рвоты [33].

При изучении нами гематологической токсичности наиболее часто встречалась нейтропения (9,3% случаев). Частота нейтропении III-IV степени составляла 2,5%, что меньше, чем в исследовании UNICANCER — PRODIGE, в котором описана частота нейтропении III степени — 12% [53].

При анализе результатов хирургического лечения частота НА составила 6,8%, схожие данные сообщают в исследовании CONVERT, упомянутом выше, в котором частота НА в группе HAXT составила 5,9% [54].

Заключение

HAXT без использования лучевой терапии при в/а РПК имеет приемлемый профиль ток-

сичности, не ухудшает онкологические результаты лечения и потенциально может быть использована для раннего начала системной терапии.

Литература

1. ESMO Clinical Practice Guidelines. 2018.
2. Pollack J., et al. Late adverse effects of short-course preoperative radiotherapy in rectal cancer // *Journal of British Surgery*. — 2006. — 93 (12). — P. 1519-1525.
3. Wang T.-H., et al. Second primary malignancy risk after radiotherapy in rectal cancer survivors // *World journal of gastroenterology*. — 2018. — 24 (40). — P. 4586.
4. Martling A., et al. Risk of second primary cancer in patients treated with radiotherapy for rectal cancer // *Journal of British Surgery*. — 2017. — 104 (3). — P. 278-287.
5. Rombouts A.J., et al. Increased risk for second primary rectal cancer after pelvic radiation therapy // *European Journal of Cancer*. — 2020. — 124. — P. 142-151.
6. Raje P., et al. Incidence of Secondary Cancers After Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer // *Journal of Surgical Research*. — 2024. — 295. — P. 268-273.
7. Bruheim K., et al. Late side effects and quality of life after radiotherapy for rectal cancer // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. — 2010. — 76 (4). — P. 1005-1011.
8. Pollack J., et al. Late adverse effects of short-course preoperative radiotherapy in rectal cancer // *British Journal of Surgery*. — 2006. — 93 (12). — P. 1519-1525.
9. Birgisson H., et al. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial // *Journal of clinical oncology*. — 2005. — 23 (34). — P. 8697-8705.
10. Peeters K., et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients — a Dutch colorectal cancer group study // *Journal of clinical oncology*. — 2005. — 23 (25). — P. 6199-6206.
11. Pollack J., et al. Long-term effect of preoperative radiation therapy on anorectal function // *Diseases of the colon & rectum*. — 2006. — 49. — P. 345-352.
12. Marijnen C.A., et al. Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial // *Journal of clinical oncology*. — 2005. — 23 (9). — P. 1847-1858.
13. Stephens, R.J. et al. Impact of short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer on patients' quality of life: data from the Medical Research Council CR07/National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group C016 randomized clinical trial // *Journal of clinical oncology*. — 2010. — 28 (27). — P. 4233-4239.
14. Мадьяров Ж. и др. Необходима ли тотальная мезоректумэктомия при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки? // *MD-Onco*. — 2022. — 2 (2). — С. 29-37.
15. Мадьяров Ж.М. Сравнительный анализ результатов хирургического и комбинированного лечения рака верхнеампулярного отдела прямой кишки. — 2017, Рос. онкол. науч. центр им. НН Блохина РАМН.
16. Marinello F.G., et al. Selective approach for upper rectal cancer treatment: total mesorectal excision and preoperative chemoradiation are seldom necessary // *Diseases of the Colon & Rectum*. — 2015. — 58 (6). — P. 556-565.
17. Tabchouri N., et al. Neoadjuvant treatment in upper rectal cancer does not improve oncologic outcomes but increases postoperative morbidity // *Anticancer research*. — 2020. — 40 (6). — P. 3579-3587.
18. Chan E., Wise P.E., and Chakravarthy A.B. Controversies in radiation for upper rectal cancers // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. — 2012. — 10 (12). — P. 1567-1572.
19. Sebag-Montefiore D., et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial // *Lancet*. — 2009. — 373 (9666). — P. 811-20.
20. Кочкина С.О., и др. Результаты комбинированного лечения с применением неоадьювантной химиотерапии без лучевой терапии и короткого курса лучевой терапии у больных раком прямой кишки промежуточного риска // *Клиническая и экспериментальная хирургия*. — 2021. — 9 (1). — С. 29-36.
21. Hu Z., et al. Quantitative evidence for early metastatic seeding in colorectal cancer // *Nature genetics*. — 2019. — 51 (7). — P. 1113-1122.
22. Zeamari S., Roos E., and Stewart F. Tumour seeding in peritoneal wound sites in relation to growth-factor expression in early granulation tissue // *European Journal of Cancer*. — 2004. — 40 (9). — P. 1431-1440.
23. Morton D., et al. Preoperative chemotherapy for operable colon cancer: mature results of an international randomized controlled trial // *Journal of Clinical Oncology*. — 2023. — 41 (8). — P. 1541.
24. Tomida A., et al. Neoadjuvant CAPOX and bevacizumab alone for locally advanced rectal cancer: long-term results from the N-SOG 03 trial // *International Journal of Clinical Oncology*. — 2019. — 24. — P. 403-410.
25. Miwa K., et al. Randomized phase II study comparing the efficacy and safety of SOX versus mFOLFOX6 as

- neoadjuvant chemotherapy without radiotherapy for locally advanced rectal cancer (KSCC1301) // *BMC cancer*. — 2021. — 21 (1). — P. 1-9.
26. Heald R. The mesorectum in rectal cancer surgery: the clue to pelvic recurrence? // *Br. J. Surg.* — 1982. — 67. — P. 757-761.
27. Schwartz L.H., et al. RECIST 1.1 — Update and clarification: From the RECIST committee // *European journal of cancer*. — 2016. — 62. — P. 132-137.
28. Van Rooijen S. et al. Intraoperative modifiable risk factors of colorectal anastomotic leakage: why surgeons and anesthesiologists should act together // *International Journal of Surgery*. — 2016. — 36. — P. 183-200.
29. Dworak O., Keilholz L., and Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy // *International journal of colorectal disease*. — 1997. — 12. — P. 19-23.
30. Deng Y. et al. Neoadjuvant modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil plus radiation for locally advanced rectal cancer: final results of the Chinese FOWARC trial // *Journal of Clinical Oncology*. — 2019. — 37 (34). — P. 3223.
31. Ding M. et al. mFOLFOXIRI versus mFOLFOX6 as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer: A Propensity Score Matching Analysis // *Clinical Colorectal Cancer*. — 2022. — 21 (1). — P. e12-e20.
32. Matsuda C. et al. A phase II study of neoadjuvant capecitabine, oxaliplatin, and irinotecan (XELOXIRI) in patients with locally advanced rectal cancer // *Annals of Gastroenterological Surgery*. — 2023. — 7 (1). — P. 81-90.
33. Toritani K. et al. A prospective, single-arm, multicenter trial of neoadjuvant chemotherapy with mFOLFOX6 plus panitumumab without radiotherapy for locally advanced rectal cancer // *International journal of colorectal disease*. — 2020. — 35. — P. 2197-2204.
34. Morton D. et al. Preoperative chemotherapy for operable colon cancer: Mature results of an international randomized controlled trial // *Journal of Clinical Oncology*. — 2023. — P. JCO. 22.00046.
35. Schrag D. et al. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial // *Journal of Clinical Oncology*. — 2014. — 32 (6). — P. 513.
36. Zhang W. et al. Neoadjuvant chemotherapy with modified FOLFOXIRI for locally advanced rectal cancer to transform effectively EMVI and MRF from positive to negative: results of a long-term single center phase 2 clinical trial // *BMC cancer*. — 2023. — 23 (1). — P. 1-11.
37. Mathis K. et al. Outcomes following surgery without radiotherapy for rectal cancer // *Journal of British Surgery*. — 2012. — 99 (1). — P. 137-143.
38. Kim J.G. et al. Indistinguishable T2/T3-N0 rectal cancer on rectal magnetic resonance imaging: comparison of surgery-first and neoadjuvant chemoradiation therapy-first strategies // *International Journal of Colorectal Disease*. — 2018. — 33. — P. 1359-1366.
39. Li J., et al. The prognostic significance of age in operated and non-operated colorectal cancer // *BMC cancer*. — 2015. — 15 (1). — P. 1-11.
40. Huh J.W., Kim Y.J., and Kim H.R. Distribution of Lymph Node Metastases Is an Independent Predictor of Survival for Sigmoid Colon and Rectal Cancer // *Annals of Surgery*. — 2012. — 255 (1). — P. 70-78.
41. Xu Z., et al. Lymph node yield is an independent predictor of survival in rectal cancer regardless of receipt of neoadjuvant therapy // *Journal of clinical pathology*. — 2016.
42. Shiraishi T., et al. Predicting prognosis according to preoperative chemotherapy response in patients with locally advanced lower rectal cancer // *BMC cancer*. — 2019. — 19 (1). — P. 1-9.
43. Díaz-González J.A., et al. Prognostic factors for disease-free survival in patients with T3-4 or N+ rectal cancer treated with preoperative chemoradiation therapy, surgery, and intraoperative irradiation. *International // Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. — 2006. — 64 (4). — P. 1122-1128.
44. Kamiya T., et al. Early results of multicenter phase II trial of perioperative oxaliplatin and capecitabine without radiotherapy for high-risk rectal cancer: CORONA I study // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. — 2016. — 42 (6). — P. 829-835.
45. Fernandez-Martos C., et al. Neoadjuvant capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab (CAPOX-B) in intermediate-risk rectal cancer (RC) patients defined by magnetic resonance (MR): GEMCAD 0801 trial. — 2012, American Society of Clinical Oncology.
46. Hasegawa J., et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin (XELOX) with bevacizumab for locally advanced rectal cancer. — 2013, American Society of Clinical Oncology.
47. Uehara K., et al. Neoadjuvant oxaliplatin and capecitabine and bevacizumab without radiotherapy for poor-risk rectal cancer: N-SOG 03 Phase II trial // *Japanese journal of clinical oncology*. — 2013. — 43 (10). — P. 964-971.
48. Glynne-Jones R., et al. BACCHUS: A randomised non-comparative phase II study of neoadjuvant chemotherapy (NACT) in patients with locally advanced rectal cancer (LARC) // *Heliyon*. — 2018. — 4 (9).
49. Miwa K., et al. Randomized phase II study comparing the efficacy and safety of SOX versus mFOLFOX6 as neoadjuvant chemotherapy without radiotherapy for locally advanced rectal cancer (KSCC1301) // *BMC Cancer*. — 2021. — 21 (1). — P. 23.

50. Toritani K., et al. A prospective, single-arm, multicenter trial of neoadjuvant chemotherapy with mFOLFOX6 plus panitumumab without radiotherapy for locally advanced rectal cancer // *International Journal of Colorectal Disease*. — 2020. — 35 (12). — P. 2197-2204.
51. Deng Y., et al. Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil and Leucovorin With Radiation in Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer: Initial Results of the Chinese FOWARC Multicenter, Open-Label, Randomized Three-Arm Phase III Trial // *Journal of Clinical Oncology*. — 2016. — 34 (27). — P. 3300-3307.
52. Nishimura J., et al. Phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) as perioperative therapy for locally advanced rectal cancer // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. — 2018. — 82 (4). — P. 707-716.
53. Conroy T., et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial // *The Lancet Oncology*. — 2021. — 22 (5). — P. 702-715.
54. Mei W.-J., et al. Neoadjuvant chemotherapy with CAPOX versus Chemoradiation for Locally Advanced Rectal Cancer with Uninvolved Mesorectal Fascia (CONVERT): initial results of a phase III trial // *Annals of Surgery*. — 2023. — 277 (4). — P. 557.

© Г.З. Мухаметшина, Р.Ш. Хасанов, С.В. Петров, Л.Г. Карпенко, М.Н. Шабалина, 2024
УДК 616-006.6-085:615.277.3 • DOI: 10.32000/2078-1466-2024-2-38-47

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ЗНО ПРИ HER2 ЭКСПРЕССИИ. ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Г.З. Мухаметшина^{1,2}, Р.Ш. Хасанов¹, С.В. Петров^{2,3}, Л.Г. Карпенко¹, М.Н. Шабалина¹

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Казань

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала», г. Казань

³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Казань

TARGETED THERAPY OF ONCOLOGICAL DISEASES WITH HYPEREXPRESSION OF HER2. OPPORTUNITIES AND PROSPECTS

G.Z. Mukhametshina^{1,2}, R.Sh. Khasanov¹, S.V. Petrov^{2,3}, L.G. Karpenko¹, M.N. Shabalina¹

¹Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan

²Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after prof. M.Z. Sigal, Kazan

³Kazan State Medical University, Kazan

Мухаметшина Гузель Зиннуровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, врач-онколог отделения химиотерапии №1 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала»

420029, г. Казань, Сибирский тракт, д. 29, тел. (843) 202-27-20, e-mail: gzm_kazan@mail.ru

Mukhametshina Guzel Z. — Cand. of Sci. (Med.), associate professor of the department of oncology, radiology and palliative medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, oncologist of the department of chemotherapy №1 of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after prof. M.Z. Sigal

29 Sibirskiy Tract, Kazan, 420029, Russian Federation, tel. (843) 202-27-20, e-mail: gzm_kazan@mail.ru

Реферат. Гиперэкспрессия HER2 при метастатических солидных опухолях является перспективной точкой приложения для таргетной терапии. Изученный механизм действия и многолетний опыт использования антиHER2 терапии при раке молочной железы, позволяет надеяться на аналогичный эффект и при злокачественных заболеваниях других локализаций. По аналогии с раком молочной железы можно предположить, что экспрессия HER2 при солидных опухолях будет ассоциироваться с негативным прогнозом и худшим ответом на цитостатическую терапию. Дополнительные линии лечения с применением антиHER2 препаратов, возможно, позволят улучшить отдаленные результаты лечения при выявлении HER2 экспрессии или амплификации.

Ключевые слова: таргетная терапия, HER2, солидные опухоли.

Abstract. Hyperexpression of HER2 in metastatic solid tumors is a promising application point for targeted therapy. Based on the studied mechanism of action and long-term experience with anti-HER2 therapy for breast cancer, allows us to hope for a similar effect in malignant diseases of other localizations. By analogy with breast cancer, it can be assumed that the expression of HER2 in solid tumors may be associated with a poor prognosis and a worse response to cytostatic therapy. Additional treatment lines with anti-HER2 may improve the long-term outcome if the hyperexpression or amplification of HER2 is detected.

Key words: targeted therapy, HER2, solid tumors.

Мировой опыт использования антиHER2 терапии при раке молочной железы и раке желудка позволяет надеяться на повторение триумфа таргетной терапии при других локализациях.

Одной из наиболее изучаемых локализаций с экспрессией HER2 и применением таргетной терапии является метастатический колоректальный рак. Имеющиеся лекарственные возможности при этой патологии не покрывают потребности в лечении при прогрессии заболевания после 2-3 линий терапии. Сегодня мы имеем весьма ограниченные опции: из цитостатиков — это оксалиплатин, иринотекан, фторпиримидины и их комбинации. Таргетные препараты — цетуксимаб, панитумумаб, бевацизумаб, афлиберцепт. При исчерпании всех традиционных линий лечения значимая часть пациентов сохраняют курабельность, относительно хорошее качество жизни и, зачастую, отсутствие дополнительных линий лечения является для них приговором. Новые молекулярные мишени для терапии колоректального рака позволяют надеяться на дополнительный эффект в лечении и увеличение продолжительности жизни.

По данным клинических исследований сверхэкспрессия HER2 встречается примерно в 2% всех случаев КРР и в 5-6% случаев КРР дикого типа RAS IV стадии [10] и является негативным прогностическим биомаркером при КРР; его амплификация или сверхэкспрессия были связаны с отсутствием ответа на лечение анти-EGFR препаратами. Гиперэкспрессия HER2 при колоректальном раке как дополнительная точка лекарственного воздействия может быть весьма перспективна. Применение антиHER2 терапии в комбинации с цитостатиками с последующим поддерживающим режимом может способствовать увеличению времени до прогрессии.

С 2017 года в Пекине [1] проводится исследование, включающее 21 пациента с HER2 позитивным метастатическим колоректаль-

ным раком, с отсутствием мутаций KRAS, NRAS, BRAF. Целью исследования было определить эффективность антиHER2 терапии в сочетании с химиотерапией при метастатическом КРР. Все пациенты, включенные в исследование, были в возрасте от 18 до 75 лет, ECOG 0-1, спрогрессировавшие как минимум на 1 стандартной линии терапии. Пациентам назначался трастузумаб в сочетании с иринотеканом. Контроль лечения посредством КТ проводился каждые 6 недель. К февралю 2022 в исследовании осталось только 2 пациента: остальные 19 прекратили лечение вследствие прогрессии заболевания. Семь пациентов (33,3%) достигли объективного ответа, а 11 пациентов (52,4%) достигли стабилизации заболевания. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 4,3 месяца. У четырех из 21 пациента (19,0%) наблюдались нежелательные явления 3 степени, включая лейкопению, нейтропению, инфекцию мочевыводящих путей и диарею. Смертей, связанных с лечением, не зарегистрировано. Анализ амплификации гена показал, что высокое количество копий HER2 в опухолевой ткани было связано с лучшим терапевтическим ответом и ВБП.

Исследование MyPathway [2], в числе прочих, включало в себя пациентов с метастатическим колоректальным раком, резистентным к лечению и экспрессией HER2. Ранее пациенты должны были уже получать терапию первой линии при мКРР и, по мнению лечащего врача, терапевтические возможности для них уже были исчерпаны. Была применена двойная антиHER2 терапия (трастузумаб + пертузумаб) до прогрессии или развития неприемлемой токсичности (по CTC-AE). Контроль лечения осуществлялся посредством компьютерной томографии каждые 6 недель в первые полгода, далее каждые 3 месяца. С 20 октября 2014 г. по 22 июня 2017 г. в это исследование было включено 57 пациентов. По состоянию на 1 августа 2017 г. 12% пациентов (7 из 57) продолжали лечение; 32% (18/57) прекратили

лечение, но остались под наблюдением; и 56% (32/57) прекратили участие в исследовании. Наиболее распространенной причиной прекращения лечения было прогрессирование заболевания (96% [48/50]). Медиана периода наблюдения от начала лечения составила 7,3 месяца. У пациентов с опухолями правосторонних отделов толстой кишки наблюдались более низкие показатели ЧОО, а также более короткие медианы ВБП и ОВ, чем у пациентов с опухолями левых отделов ободочной кишки или прямой кишки. В этом анализе объективный ответ наблюдался у 32% пациентов, при этом время до прогрессии составило в среднем 5,9 месяцев; у четырех пациентов время до прогрессии превысило 12 месяцев. Клиническое улучшение было отмечено у 44% пациентов, а медиана ВБП составила 2,9 месяца. Медиана ОВ составила 11,5 месяцев, что сильно отличается от ОВ, наблюдавшейся в исследованиях других методов лечения рефрактерного мКРР. У пациентов с мКРР дикого типа KRAS были отмечены наиболее многообещающие результаты: ЧОО 40%, медиана ВБП 5,3 месяца, и медиана ОВ 14,0 месяцев. Эти данные свидетельствуют о многообещающей эффективности и длительном ответе у пациентов, ранее уже получавших интенсивное лечение с HER2-позитивным мКРР. Результаты, наблюдаемые при применении пертузумаба + трастузумаба, особенно поразительны по сравнению с низким уровнем ответа (<5%) при лечении, которое в настоящее время показано при мКРР после второй линии.

В исследовании фазы 2 KAMELEON [3] изучалась эффективность T-DM1 (Кадсила) при некоторых HER2-положительных опухолях, не относящихся к молочной железе. Хотя KAMELEON был прекращен преждевременно из-за трудностей с набором участников, исследование показало, что пациенты с HER2-положительным уротелиальным раком мочевого пузыря или раком поджелудочной железы могут быть чувствительны к T-DM1. В исследовании участвовали паци-

енты старше 18 лет, с HER2-положительным местнораспространенным (неоперабельным и неизлечимым с точки зрения излечимости) или метастатическим уротелиальным раком мочевого пузыря или местно-распространенным, или метастатическим раком поджелудочной железы/холангиокарциномой. Исследование KAMELEON проводилось с 25 октября 2016 г. по 10 апреля 2018 г. Набор пациентов был остановлен 22 сентября 2017 г. Из-за досрочного прекращения деятельности KAMELEON не смог полностью решить свои основные и второстепенные задачи. Согласно первоначальному дизайну исследования, объективный ответ (ПО или ЧО) по крайней мере у четырех из 27 пациентов в группе можно было бы рассматривать как свидетельство многообещающей эффективности. У 5 из 13 пациентов с ранее леченным HER2-положительным метастатическим уротелиальным раком, получавших Кадсилу в монорежиме, наблюдался ЧО, что привело к ЧОО 38,5%. Для когорты пациентов с раком поджелудочной железы/холангиокарциномы не удалось сделать вывод о наличии/отсутствии эффективности лечения из-за небольшого числа включенных пациентов (n=7).

Исследования HERACLES включают серию клинических испытаний II фазы, призванных проверить различные методы лечения анти-HER2. Исследование HERACLES-B [4] представляет собой одногрупповое исследование фазы II с участием пациентов с гистологически подтвержденным диким типом RAS/BRAF и метастатическим колоректальным раком HER2+, резистентным к стандартному лечению. Пациенты получали пертузумаб (840 мг внутривенно, затем 420 мг внутривенно каждые 3 недели) и T-DM1 (Кадсила) (3,6 мг/кг каждые 3 недели) до прогрессирования заболевания или проявления токсичности. Одним из важнейших критериев включения пациентов в это исследование было прогрессирование во время лечения или в течение 6 месяцев после

лечения утвержденными стандартными препаратами для лечения мКРП (фторпиримидины, оксалиплатин, иринотекан, схемы, содержащие антиангиогенные антитела или антитела против EGFR) или без них. С августа 2016 г. до марта 2019 в исследование был включен 31 пациент. На момент окончания сбора данных медиана наблюдения составляла 7,7 месяцев. Частичный ответ был достигнут у 3 пациентов, ЧОО составило 9,7%. У 21 пациента (67,7%) достигнута стабилизация заболевания, что составляет показатель контроля заболевания 77,4%. Медиана ВБП составила 4,1 месяца. Более высокий показатель HER2 (3+ против 2+) был связан с лучшей ВБП: из 31 включенного пациента у 25 пациентов с опухолями, имеющими оценку 3+, ВБП составила 5,7 месяцев, у пациентов с HER2 2+ ВБП составила 1,9 месяца. Более высокий HER2 (3+ против 2+) также был связан с объективным ответом и длительной стабилизацией заболевания (≥ 4 месяцев). Шесть пациентов оставались стабильными в течение следующих 8 месяцев с момента прекращения сбора данных, а трое из них — до 10 месяцев спустя.

Трастузумаб в сочетании с химиотерапией был протестирован в двух исследованиях фазы II. Clark и соавт. оценили комбинацию трастузумаба и FOLFOX (лейковорин кальция, фторурацил, оксалиплатин) у пациентов с HER2-положительным (ИГХ 2+ или ИГХ 3+) мКРП в качестве терапии второй или третьей линии [5]. Среди 21 пациента в этой когорте у пяти (24%) наблюдался полный или частичный ответ со средней продолжительностью ответа 4,5 месяца. Однако это исследование было закрыто преждевременно из-за недостаточной эффективности. В другом исследовании II фазы также оценивалась комбинация трастузумаба и иринотекана у пациентов с HER2-положительным (ИГХ 2+ или ИГХ 3+) мКРП [6], которые ранее получали только одну линию терапии. Среди семи пациентов этой группы у пяти (71%) наблюдался

частичный ответ, причем время до прогрессии составило как минимум 6 месяцев. К сожалению, это исследование также было закрыто преждевременно.

Более интересными являются результаты испытаний по оценке двойной блокады HER2. Целью группы A-HERACLES [7] было исследование двойной блокады HER2 трастузумабом и лапатинибом у пациентов с мКРП дикого типа в экзоне 2 KRAS, содержащим амплификации HER2 и/или сверхэкспрессию HER2. Было обследовано 914 пациентов с заболеванием, резистентным к стандартному лечению. У 48 (5%) были выявлены HER2-положительные опухоли. Восемь из 27 пациентов (30%), включенных в исследование, достигли объективного ответа, при этом у семи пациентов (26%) наблюдался частичный ответ, а у одного пациента (4%) все еще сохранялся полный ответ спустя более 7 лет. Кроме того, у 12 пациентов (44%) наилучшим ответом была стабилизация заболевания. Среднее время до прогрессии составило 38 недель (9,5 месяцев), медиана ВБП 5,3 месяца, медиана ОВ — 11,5 месяцев. Оценка HER2 3+ при ИГХ присутствовала у семи из восьми пациентов, ответивших на лечение (88%), и только у 10 из 17 из не ответивших пациентов (59%), что позволяет предположить, что пациенты с более высокой амплификацией HER2 могут получить больше пользы от лечения.

Эффективность комбинации трастузумаба и пертузумаба была подтверждена в двух других исследованиях II фазы (TRIUMPH и TAPUR). Исследование TAPUR [8] это комплексное исследование фазы II, в котором оценивается противоопухолевая активность таргетных препаратов у пациентов с поздними стадиями рака с геномными изменениями. Двадцать восемь пациентов были включены в группу мКРП с HER2+ статусом: у 25% наблюдалась стабилизация заболевания, а время до прогрессии минимум 16 недель составило 54%, ВБП составила 17,2 недели ($\pm 4,3$ месяца), а ОВ 60 недель (± 12 месяцев).

В исследовании TRIUMPH [9] участвовали пациенты с мКРР дикого типа RAS, с HER2+, у которых HER2 статус был идентифицирован с помощью ИГХ и/или ctDNA. Все пациенты получали трастузумаб и пертузумаб. Из 19 пациентов, включенных в исследование, у 18 можно было оценить ответ. При медиане наблюдения в 5,4 месяца ЧОО составила 35%. ЧОО включал один полный ответ и пять частичных ответов. Медиана ВБП составила 4,0 месяца.

Что касается других локализаций, то в Китае было проведено исследование [11] с 2000 по 2007 гг., куда вошло 204 женщины с раком эндометрия. Все пациентки были после гистерэктомии, в возрасте от 30 до 80 лет. Уровень положительной экспрессии HER2 (как минимум ++) составил 71,1%, при этом HER2+++ составил всего 2,8%. Чаще всего (72,1%) HER2+ статус был выявлен при эндометриоидной карциноме. Однако прогностическое значение HER2 статуса так и осталось спорным.

Другое исследование [12] также было проведено в Китае, целью которого было определение клинического значения HER2, P450 и CD24 при раке эндометрия. Исследуемые пациенты перенесли гистерэктомию: было 50 случаев аденокарциномы эндометрия, 3 случая папиллярной аденокарциномы и 15 случаев гиперплазии эндометрия. HER2 не был обнаружен в нормальном эндометрии, но был положительным в группе пациентов с гиперплазией эндометрия и в группе пациентов с карциномой эндометрия, с показателями положительной экспрессии 26,7% и 57% соответственно. Уровень положительной экспрессии HER2 в группе с метастазами не в лимфатические узлы составил 60%, а в группе с метастазами в лимфатические узлы — 53,3%, что указывает на несущественную разницу между двумя группами. Уровень положительной экспрессии HER2 в группе без инвазии в миометрий составлял 30%, а в группе с инвазией в миометрий — 60%, а разница между двумя группами была стати-

стически значимой, что указывает на то, что гиперэкспрессия HER2 была связана с инвазией в миометрий аденокарциномы эндометрия. Таким образом, исследование выявило, что высокая экспрессия HER2 может быть важным фактором метастазирования карциномы эндометрия.

В научной литературе встречается описание ряда клинических случаев по этой проблеме. Так, например, описан случай [14] периампулярной аденокарциномы pT3N0M0. Пациенту была проведена ЭРХПГ со стентированием общего желчного протока. Затем проведено оперативное лечение (операция Уиппла) и назначена адъювантная химиотерапия цисплатином и гемцитабином. Через 1,6 года — прогрессирование заболевания с метастазированием в перипортальные, параэзофагеальные и левый надключичный лимфатические узлы. На этом этапе проведено расширенное иммуногистохимическое исследование и выявлена HER2 гиперэкспрессия. Пациенту была назначена следующая схема: циклофосфамид, метотрексат и трастузумаб. Пациент получил 11 циклов в течение 7,7 месяцев. Значительных нежелательных явлений, связанных с терапией, отмечено не было, у пациента отмечалась проходящая легкая/умеренная утомляемость и тошнота, которые купировались клинически. В целом, при полном ответе пациент достиг ВБП 6,9 месяцев и ОВ 20,3 месяцев.

Однако в литературе приводятся исследования с обратными и противоречивыми результатами. Так, в одном исследовании [15] ретроспективно изучили 98 пациентов, перенесших панкреатодуоденэктомию по поводу периампулярной аденокарциномы и исследованных на предмет экспрессии CK7, CDX2, HER2 и HER4. Результаты показали, что только панкреатобилиарный подтип, поражение лимфатических узлов и продвинутые стадии pT и UICC были независимыми предикторами короткой выживаемости, а локализация опухоли в ампуле предсказывало значительно лучшее время выживания.

Иммуногистохимическая экспрессия HER2, вовлечение сосудов и периневральная инвазия не были связаны с выживаемостью пациентов.

Исследования HER2 статуса и его клинического значения проведены в группе больных немелкоклеточным раком легких. Так [17] по данным исследований из 18 пациентов с немелкоклеточным раком легкого у 11 наблюдались мутации HER2. Оценка экспрессии HER2 по ИГХ составила 1+ у 8 пациентов, 2+ у одного и 3+ у двух пациентов. Пациенты получали трастузумаб дерукстекан. Подтвержденная частота объективного ответа (ЧОО) для всех типов опухолей составила 55,6%, а медиана ВБП составила 11,3 месяца (95% ДИ 7,2-14,3 месяца).

В исследовании DESTINY-Lung01 [16, 18] оценивали T-DXd в дозе 6,4 мг/кг в двух отдельных когортах неплоскоклеточного НМРЛ: с мутацией HER2 и гиперэкспрессией HER2 (ИГХ 2+ и ИГХ 3+). В исследование включались пациенты с метастазами в головной мозг, за исключением случаев, когда они не получали лечения, не имели симптомов или не нуждались в кортикостероидах или противосудорожных препаратах. Было включено 42 пациента с HER2-мутантным НМРЛ, среднее количество предшествующих линий терапии составляло 2 и включало химиотерапию на основе препаратов платины, а также ингибиторы PD-L1. 26 пациентов имели подтвержденный ответ (61,9%) и медиану ВБП 14 месяцев.

Также LCMC (Консорциум по мутациям при раке легкого) провели исследование [19] включавшее 920 пациентов с аденокарциномой легких. У 24% наблюдалась мутация HER2. Медиана выживаемости пациентов, получавших терапию, направленную на HER2 (12 пациентов), составила 2,1 года по сравнению с 1,4 года у тех, кто этого не делал (12 пациентов) ($P=0,48$). Было обнаружено, что пациенты с мутациями HER2 имеют меньшую выживаемость по сравнению с осталь-

ной частью когорты LCMC с другими мутациями: медиана выживаемости составила 3,5 года в популяции LCMC, получавшей таргетную терапию, и 2,4 года для пациентов, не получавших таргетную терапию.

Для некоторых локализаций исследование HER2 статуса только начинается. Так, проведено ретроспективное исследование у 108 пациентов с уротелиальной карциномой мочевого пузыря [20]. Гиперэкспрессия HER2 наблюдалась у 57,4% пациентов. На момент анализа данных и при медиане периода наблюдения 31,5 месяца у 24 пациентов (22,2%) развился рецидив, а 22 умерли от болезни (20,4%). Также пациенты с гиперэкспрессией HER2 имели более короткую ОВ, чем пациенты с низким уровнем экспрессии HER2 (30% против 80%).

Таким образом, все антиHER2 препараты, применяемые в исследованиях по лечению солидных опухолей, демонстрируют преимущества по ответу на лечение, времени до прогрессии и общей выживаемости.

Республиканский клинический онкологический диспансер является одним из первых онкологических учреждений, где тестирование на HER2 статус при раке молочной железы проводилось в рамках рутинной практики с 1998 года, задолго до появления таргетной антиHER2 терапии в рамках стандартов лечения. В диспансере был накоплен большой опыт по клиническому течению, особенностям ответа на лечение, продолжительности жизни пациентов с HER2 положительным раком молочной железы. Эти данные легли в основу работы «Разработка и внедрение в клиническую практику методов прогноза и рациональной лекарственной терапии злокачественных опухолей на основании молекулярно-биологических маркеров» за которую в 2009 году коллектив РКОД в составе коллег из Москвы и Санкт-Петербурга был удостоен Государственной премии Правительства Российской Федерации (рис. 1).



Рис. 1. На фото слева направо Ганьшина И.П., к.м.н., ФГБУ НМИЦ им. Н.Н. Блохина МЗ РФ; Петров С.В. профессор, д.м.н., ГАУЗ РКОД МЗ РТ; Франк Г.А., академик РАМН, профессор, д.м.н., ФГБУ НМИЦ радиологии МЗ РФ; Степанова Е.В., д.м.н. ФГБУ НМИЦ им. Н.Н. Блохина МЗ РФ; Пожарисский К.М., профессор, д.м.н. НИИ им. Н.Н. Петрова, ФГБУ РНЦРР МЗ РФ; Мухаметшина Г.З., доцент, к.м.н., КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ГАУЗ РКОД МЗ РТ; Балатенко Н.В., ГАУЗ РКОД МЗ РТ; Карпенко Л.Г., к.м.н., заместитель директора КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ; Хасанов Р.Ш., член-корреспондент РАН, профессор, д. м. н, директор КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ

Fig. 1. In the photo from left to right Ganshina I.P., Cand. of Sci. (Med.), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Petrov S.V., Professor, Doct. of Sci. (Med.), RCOD of MH of Tatarstan Republic; Frank G.A., Academician of the RAMS, Professor, Doct. of Sci. (Med.), National Medical Research Center of Radiology; Stepanova E.V., Doct. of Sci. (Med.), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Pozharissky K.M., Professor, Doct. of Sci. (Med.), N.N. Petrov Research Institute, Russian Scientific Center of X-ray Radiology; Mukhametshina G.Z., Associate Professor, Cand. of Sci. (Med.), KSMA — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, RCOD of MH of Tatarstan Republic; Balatenko N.V., RCOD of MH of Tatarstan Republic; Karpenko L.G., Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director of KSMA — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia; Khasanov R.Sh., Corresponding Member of the RAS, Professor, Doct. of Sci. (Med.), Director of KSMA — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia

Дальнейший опыт по анализу экспрессии HER2 при раке молочной железы был существенно обогащен благодаря участию в международных рандомизированных клинических исследованиях. Под руководством главных исследователей проф. Хасанова Р.Ш. и Мухаметшиной Г.З. было проведено 8 исследований с данной когортой больных. О высоком качестве исполнения первичного тестирования РМЖ на HER2-статус в иммуногистохимической лаборатории РКОД, под

руководством профессора Петрова С.В. говорит полное подтверждение результатов тестирования в центральной лаборатории.

Таким образом, интерес к гиперэкспрессии HER2 при солидных опухолях для коллектива авторов носит не только исторический характер, но и служит основанием для дальнейшего изучения этой проблемы. Наш собственный опыт в данном вопросе достаточно скромный, но он подтверждает данные исследований о клинической эффектив-

ности антиHER2 препаратов при солидных опухолях. Ценным является возможность последовательного использования нескольких линий антиHER2 препаратов, что, несомненно, должно увеличить продолжительность ответа на лечение и общую продолжительность жизни (по аналогии с раком молочной железы).

За 2 года нам удалось выявить 7 случаев экспрессии HER2 при следующих видах ЗНО: 1 пациент наблюдается с метастатическим раком пищевода с октября 2022 года. Получил 1 линию терапии FOLFOX+трастузумаб — 6 курсов с последующей поддерживающей терапией трастузумабом. На сегодняшний день стабилизация составляет 17 месяцев. 5 пациентов с раком кишечника: 1 — сигмовидной кишки, получавший комбинацию трастузумаба и лапатиниба — время до прогрессии составило 7 месяцев; 1 — ампулы двенадцатиперстной кишки, 1 — ректосигмоидного отдела и 2 — прямой кишки — данные пациенты получали комбинацию трастузумаба и пертузумаба — время до прогрессии составило 8, 3, 6 и 7 месяцев соответственно. 1 пациентка с раком эндометрия, наблюдается (с данным диагнозом) с 2018 года, статус HER2+ выявлен в январе 2023 года после прогрессии заболевания после 1 линии терапии. На терапии трастузумабом в монорежиме время до прогрессии составило 4,5 месяца.

Самые интересные случаи, из перечисленных случаев, следующие:

1. Пациент Н., 61 год, наблюдается с января 2022 года по поводу рака прямой кишки pT3N2M0. В анамнезе — радикальная операция. Гистологически: Аденокарцинома прямой кишки low grade (G2). RAS, BRAF отрицательные. Через месяц по данным КТ у пациента выявлены метастазы в печень. Получил 1 линию лечения — 12 курсов FOLFOX+бевацизумаб, время до прогрессии составило 8 месяцев. В ноябре 2022 года по результатам ПЭТ-КТ выявлена прогрессия заболевания, назначена 2 линия тера-

пии — панитумумаб с иринотеканом. На данной схеме время до прогрессии составило 6 месяцев. Далее проведено 4 курса 3 линии — комбинация бевацизумаб с химиотерапией по схеме Де Грамон. Лечение по данной схеме было прервано из-за гематологической и кожной токсичности 4 ст. На этом основные эффективные схемы лечения, используемые при метастатическом колоректальном раке, были исчерпаны. В июне 2023 года выполнено тестирование на HER2 статус в архивном материале пациента. Получен положительный результат. Назначена 4 линия терапии — комбинация трастузумаба и пертузумаба. На данной линии терапии, время до прогрессии составило 6 месяцев, что в целом превосходит данные зарубежных исследователей. Отсутствие токсичности от таргетной терапии обеспечили пациенту высокое качество жизни.

2. Клиническое наблюдение: пациентка 72 года с диагнозом Са ампулы двенадцатиперстной кишки pT3N1M0 мтс в легкие, печень. В июле 2022 года была выполнена операция резекция 12 перстной кишки. Гистологически: умереннодифференцированная папиллярная аденокарцинома Фатерова соска (кишечный тип) с прорастанием в мышечный слой. PDL1 TPS 0 CPS=0. В мае 2023 г. были выявлены метастазы в легкие. При иммуногистохимическом исследовании выявлен положительный HER2 статус. С июня 2023 года по март 2024 года пациентка получила двойную антиHER2 терапию — трастузумаб и пертузумаб. Время до прогрессии составило 8 месяцев. Переносимость лечения без клинически значимой токсичности.

Данные клинические случаи демонстрируют преимущества таргетной антиHER2 терапии по продолжительности времени до прогрессии по сравнению с химиотерапией. Низкая токсичность обеспечивала хорошее качество жизни. Наш опыт, ввиду малого объема, не претендует на далеко идущие выводы, но подтверждает актуальность данной лекарственной опции.

Огромный опыт использования антиHER2 терапии при раке молочной железы в мире, а также имеющаяся линейка противоопухолевых препаратов, блокирующих HER2 рецептор, позволяют надеяться на преимущества последовательного использования таргетной терапии в нескольких линиях и улучшения общей выживаемости.

Выводы

1. Определение экспрессии HER2 при солидных новообразованиях является перспективной точкой приложения для планирования таргетной терапии.

2. Имеющийся опыт использования антиHER2 терапии позволяет надеяться на клинический эффект и увеличение времени до прогрессии у пациентов с исчерпанными возможностями лекарственного лечения при минимальной токсичности.

3. Опыт применения антиHER2 терапии при заболевании с низкой чувствительностью к химиотерапии открывает дополнительные возможности лечения и увеличение продолжительности жизни.

4. Определение экспрессии HER2 целесообразно включить в диагностический перечень ряда эпителиальных опухолей с последующим использованием зарегистрированных антиHER2 препаратов.

Литература

- Xu T., Wang X., Xin Y. et al. Trastuzumab Combined with Irinotecan in Patients with HER2-Positive Metastatic Colorectal Cancer: A Phase II Single-Arm Study and Exploratory Biomarker Analysis // *Cancer Res Treat.* — 2023. — Apr. — 55 (2). — P. 626-635. doi: 10.4143/crt.2022.1058
- Meric-Bernsta F., Hurwitz H., Raghav K.P.S., et al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer: an updated report from MyPathway, a multicentre, open-label, phase 2a multiple basket study // *Lancet Oncol.* Author manuscript; available in PMC 2020 Apr 1. Published in final edited form as: *Lancet Oncol.* — 2019. — Apr. — 20 (4). — P. 518-530. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30904-5
- de Vries E.G.E., Rüschoff J., Lolkema M., et al. Phase II study (KAMELEON) of single-agent T-DM1 in patients with HER2-positive advanced urothelial bladder cancer or pancreatic cancer/cholangiocarcinoma // *Cancer Med.* — 2023. — Jun. — 12 (11). — P. 12071-12083. doi: 10.1002/cam4.5893
- Sartore-Bianchi A., Lonardi S., Martino C., et al. Pertuzumab and trastuzumab emtansine in patients with HER2-amplified metastatic colorectal cancer: the phase II HERACLES-B trial // *ESMO Open.* — 2020. — 5 (5). — P. e000911. doi: 10.1136/esmoopen-2020-000911
- McWilliams R.R., Goetz M.P., Morlan B.W., et al. Phase II trial of oxaliplatin/irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin for metastatic colorectal cancer // *Clin. Colorectal Cancer.* — 2007. — May. — 6 (7). — P. 516-21. doi: 10.3816/CCC.2007.n.017
- Ramanathan R.K., Hwang J.J., Zamboni W.C., et al. Low overexpression of HER-2/neu in advanced colorectal cancer limits the usefulness of trastuzumab (Herceptin) and irinotecan as therapy. A phase II trial // *Cancer Invest.* — 2004. — 22 (6). — P. 858-65. doi: 10.1081/cnv-200039645
- Sartore-Bianchi A., Trusolino L., Martino C., et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* — 2016. — 17 (6). — P. 738-746. PMID: 27108243. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00150-9
- Gupta R., Garrett-Mayer E., Halabi S., et al. Pertuzumab plus trastuzumab (P+T) in patients (Pts) with colorectal cancer (CRC) with ERBB2 amplification or overexpression: Results from the TAPUR Study.// February 04, 202 // *Journal of Clinical Oncology.* — 2020. — Feb. 04. — Vol. 38, №4_suppl. doi.org/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.132
- Nakamura Y., Okamoto W., Kato T., et al. 526PD - TRIUMPH: Primary efficacy of a phase II trial of trastuzumab (T) and pertuzumab (P) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with HER2 (ERBB2) amplification (amp) in tumour tissue or circulating tumour DNA (ctDNA): A GOZILA sub-study // *Annals of Oncology.* — 2019. — Oct. — Vol. 30, Suppl. 5. — P. v199-v200. doi.org/10.1093/annonc/mdz246.004
- Ahcene Djaballah S., Daniel F., Milani A., et al. HER2 in Colorectal Cancer: The Long and Winding Road From Negative Predictive Factor to Positive Actionable Target // *Am. Soc. of Clin. Oncol. Educ. Book* — 2022. — Vol. 42. — P. 219-232. doi.org/10.1200/EDBK_35134
- Wang C., Tran D.A., Fu M.Z., et al. Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER2 Receptor Markers in Endometrial Cancer // *J. Cancer.* — 2020. — Jan 16. — 11 (7). — P. 1693-1701. doi: 10.7150/jca.41943

12. Guan L., Wang Y., Cheng J., et al. Expression and clinical significance of HER2/neu, aromatase P450 and adhesion molecule CD24 in endometrial cancer // *Eur. J. Histochem.* — 2023. — Aug 10. — 67 (3). — P. 3655. doi: 10.4081/ejh.2023.3655
13. Вторушин С.В., Крахмаль Н.В., Завалишина Л.Э., и др. Определение HER2-статуса карцином различных локализаций // *Архив патологии.* — 2023. — Т. 85, №6. — С. 31-46. <https://doi.org/10.17116/patol20238506131>
14. Nagarkar R., Patil D., Limaye S., et al. Liquid biopsy and multi-analyte testing guided treatment of HER2 positive periampullary adenocarcinoma with durable complete response after trastuzumab based therapy // *Oncotarget.* — 2020. — Nov 10. — 11 (45). — P. 4195-4200. doi: 10.18632/oncotarget.27793
15. Uğraş N., Yerci O., Özgün G., et al. Immunohistochemical expression of CDX2, CK7, HER2 and HER4 in periampullary adenocarcinoma: implications for clinicopathology and patient outcomes // *Acta Gastro-Enterologica Belgica.* — 2017. — January-March. — Vol. LXXX. — P. 31-37.
16. Azar I., Alkassis S., Fukui J., et al. Spotlight on Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201,T-DXd) for HER2 Mutation Positive Non-Small Cell Lung Cancer // *Lung Cancer: Targets and Therapy.* — 2021. — 12. — P. 103-114. doi: 10.2147/LCTT.S307324
17. Tsurutani J., Iwata H., Krop I., et al. Targeting HER2 with Trastuzumab Deruxtecan: A DoseExpansion, Phase I Study in Multiple Advanced Solid Tumors // *Cancer Discov.* — 2020. — May. — 10 (5). — P. 688-701. doi:10.1158/2159-8290.CD-19-1014
18. Horvath L., Pircher A. ASCO 2020 non-small lung cancer (NSCLC) personal highlights // *Memo.* — 2021. — 14 (1). — P. 66-69. doi: 10.1007/s12254-020-00673-2
19. Pillai R.N., Behera M., Berry L.D., et al. HER2 Mutations in Lung Adenocarcinomas: A Report From the Lung Cancer Mutation Consortium // *Cancer.* — 2017. — Nov. 1. — 123 (21). — P. 4099-4105. doi: 10.1002/cncr.30869
20. Bai X., He W., Yin H., et al. Prognostic significance of HER2 status evaluation using immunohistochemistry in patients with urothelial carcinoma of the bladder: A retrospective single-center experience // *Exp. Ther. Med.* — 2022. — 24 (5). — P. 704. doi: 10.3892/etm.2022.11640

© О.В. Моров, Р.Ш. Хасанов, 2024
УДК 616.65-006.6-085(470.41) • DOI: 10.32000/2078-1466-2024-2-48-59

ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, СОСТОЯЩИХ ПОД ДИСПАНСЕРНЫМ НАБЛЮДЕНИЕМ С ДИАГНОЗОМ «РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ» В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

О.В. Моров^{1,2}, Р.Ш. Хасанов²

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала», г. Казань

²Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Казань

PRIMARY MULTIPLE MALIGNANT NEOPLASMS IN PATIENTS UNDER CLINICAL OBSERVATION WITH A DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER IN THE REPUBLIC OF TATARSTAN

O.V. Morov^{1,2}, R.Sh. Khasanov²

¹Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after prof. M.Z. Sigal, Kazan

²Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan

Моров Олег Витальевич — кандидат медицинских наук, врач-радиотерапевт, заведующий отделением дневного стационара №2 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала», доцент кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ 420029, г. Казань, Сибирский тракт, д. 29, тел.: (843) 233-86-31, +7-987-269-33-96, e-mail: morvaks@mail.ru, ORCID ID: 0009-0008-9241-6703

Morov Oleg V. — Cand. of Sci. (Med.), radiation oncologist, head of day hospital department №2 of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after prof. M.Z. Sigal; associate professor of the department of oncology, radiology and palliative medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia 29 Sibirskiy Trakt, Kazan, 420029, Russian Federation, tel.: (843) 233-86-31, +7-987-269-33-96, e-mail: morvaks@mail.ru, ORCID ID: 0009-0008-9241-6703

Реферат

Целью исследования было изучить распространенность и структуру первично-множественных злокачественных новообразований у пациентов с диагнозом РПЖ, а также оценить их влияние на выживаемость.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ данных пациентов с диагностированным локализованным или местно-распространенным раком предстательной железы, которые получили радикальное специализированное лечение в онкологических (хирургических) и радиотерапевтических отделениях ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. профессора М.З. Сигала» за период с 2011 по 2020 гг.

Результаты. В исследование вошли 5266 пациентов. Медиана возраста составила 66 лет. 66,7% пациентов получили радиотерапию, 33,3% пациентов проведена простатэктомия. Медиана времени наблюдения составила 6,9 лет. Медиана общей выживаемости составила 12,7 лет. У 859 пациентов (16,3%) было диагностировано 967 первично-множественных злокачественных новообразований, 276 (28,5%) из которых выявлены до рака предстательной железы, 72 (7,5%) диагностированы синхронно, 619 (64%) были метастазами после рака предстательной железы. Наиболее частыми вторыми первичными опухолями были немеланомный рак кожи, колоректальный рак, рак легкого, рак желудка и опухоли мочевыводящих путей. Медиана срока дожития от момента диагностики рака предстательной железы в группе, где первично-множественные злокачественные новообразования отсутствовали, составила 13,5 лет (95% ДИ: 12,9-16,1 лет). В группе пациентов, у которых кроме рака простаты в жизни был установлен диагноз второго первичного злокачественного новообразования, медиана срока дожития составила 9,4 лет (95% ДИ: 8,6-10,1 лет). Выявление первично-множественных злокачественных новообразований увеличивало риск смерти от любых причин в 1,834 раза.

Выводы. У пациентов с диагностированным раком предстательной железы первично-множественные злокачественные новообразования имеют достаточно широкое распространение. Данная проблема требует дальнейшего изучения с целью выявления дополнительных факторов риска вторых первичных опухолей для разработки мероприятий по их профилактике, своевременному выявлению и лечению.

Ключевые слова: рак предстательной железы, первично-множественные злокачественные новообразования, метастатические опухоли, заболеваемость, выживаемость, факторы риска, отношение риска.

Abstract

The purple of the study was to study the prevalence and structure of primary multiple malignant neoplasms in patients diagnosed with prostate cancer, and to assess their impact on survival.

Material and methods. A retrospective analysis of data from patients diagnosed with localized or locally advanced prostate cancer who received radical specialized treatment in the oncological (surgical) and radiotherapeutic departments of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after prof. M.Z. Sigal (Kazan) for the period from 2011 to 2020.

Results. The study included 5266 patients. The median age was 66 years. 66,7% of patients received radiotherapy, 33,3% of patients received prostatectomy. The median follow-up time was 6,9 years. The median overall survival was 12,7 years. 859 patients (16,3%) were diagnosed with 967 primary multiple malignant neoplasms, 276 (28,5%) of which were detected before prostate cancer, 72 (7,5%) were diagnosed synchronously, 619 (64%) were metachronous after prostate cancer. The most common second primary tumors were nonmelanoma skin cancer, colorectal cancer, lung cancer, gastric cancer, and urinary tract tumors. The median survival time from the moment of prostate cancer diagnosis in the group where there were no primary multiple malignancies was 13,5 years (95% CI: 12.9-16.1). In the group of patients who, in addition to prostate cancer, were diagnosed with a second primary malignancy in their lifetime, the median survival time was 9,4 years (95% CI: 8.6-10.1). Detection of primary multiple malignant neoplasms increased the risk of death from any cause by 1,834 times.

Conclusions. In patients diagnosed with prostate cancer, multiple primary malignancies are quite common. This problem requires further study in order to identify additional risk factors for second primary tumors in order to develop measures for their prevention, timely detection and treatment.

Key words: prostate cancer, primary multiple malignant neoplasms, metachronous tumors, incidence, survival, risk factors, hazard ratio.

Введение

Актуальность проблемы рака предстательной железы не вызывает сомнений. По данным Всемирной организации здравоохранения в 2022 году в мире было диагностировано 1 467 854 новых случаев рака предстательной железы (далее РПЖ). В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (далее ЗНО) РПЖ занимает четвертое место по частоте после рака легкого, рака молочной железы и колоректального рака, а также восьмое место в структуре смертей от ЗНО. В 2022 году в мире зарегистрировано 397 430 смертей от РПЖ. В Российской Федерации в 2022 году взято на учет больных с впервые в жизни установленным диагнозом РПЖ 42 124 человек [1].

С развитием технологий раннего выявления и лечения РПЖ увеличивается продолжительность жизни пациентов. Вместе с тем, увеличивается частота развития первично-множественных злокачественных новообра-

зований (далее ПМЗНО), что существенно ухудшает выживаемость [2]. В связи с этим требуются исследования, направленные на улучшение профилактики и лечения больных с ПМЗНО. В Российской Федерации статистические отчеты, посвященные заболеваемости и распространенности ЗНО, не отражают структуру ПМЗНО в зависимости от сочетания отдельных нозологий, приводя только общие показатели заболеваемости. Так, в 2022 году было впервые выявлено 68 165 ПМЗНО, что составляет 10,9% от всех впервые выявленных ЗНО [1]. Доля пациентов в РПЖ в данной популяции остается неизвестной.

Цель исследования — изучить распространенность и структуру первично-множественных злокачественных новообразований (далее ПМЗНО) у пациентов с диагнозом РПЖ, а также оценить влияние ПМЗНО на выживаемость.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных с диагностированным локализованным или местно-распространенным РПЖ, которые получили радикальное специализированное лечение в онкологических (хирургических) и радиологических отделениях ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. профессора М.З. Сигала» за период с 2011 по 2020 гг. В исследовании для сбора информации использованы медицинские карты пациентов, локальная медико-информационная система, канцер-регистр Республики Татарстан. Статистическая обработка данных проведена с использованием программы StatTech v. 4.1.7 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана — Мейера. Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

За исследуемый период получена информация и сформирована база данных 5266 пациентов. Характеристики пациентов представлены в таблице 1. Медиана возраста на момент установки диагноза РПЖ составила 66 лет, при этом возраст 50% пациентов находился в диапазоне от 61 до 71 года. Медиана уровня исходного простат-специфического антигена (ПСА) была 11,4 нг/мл. В распределении по стадиям превалировала III стадия заболевания (48,2%). При оценке морфологических характеристик РПЖ

установлено, что 82,3% респондентов имели прогностические группы ISUP от 1 до 3. Половина пациентов (50,8%) были высокого и крайне высокого риска.

Распределение пациентов в зависимости от метода лечения представлено в таблице 2. В качестве первичного локального специализированного лечения две трети пациентов (66,7%) получили радиотерапию, одной трети (33,3%) проведена простатэктомия. Большинству пациентов (57,9%) проводилась самостоятельная радикальная дистанционная лучевая терапия (далее ДЛТ).

Меньшей части пациентов (6,3%) проводилась брахитерапия низкой мощности дозы методом перманентной имплантации микроисточников на основе изотопа I-125 или сочетанная лучевая терапия (2,6%). 287 пациентов (5,4%), которым первоначально была выполнена радикальная простатэктомия, в дальнейшем дополнительно прошли курс адъювантой или спасительной ДЛТ на область таза по показаниям. В структуре первичного лечения 72% пациентов получали гормональную терапию антиандрогенами, аналогами или антагонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона в течение разного периода времени, в зависимости от исходной стадии заболевания и результатов биохимического контроля.

Медиана времени наблюдения за пациентами с момента установки диагноза РПЖ составила 6,9 лет (от 0,2 до 17,5 лет, интерквартильный размах 4,9-9,1 лет). На момент оценки состояния живы 3702 пациента (70,3%). Показатели выживаемости без биохимической прогрессии, болезнь-специфической и общей выживаемости представлены в таблице 3.

Анализ показал, что за период наблюдения медиан выживаемости без биохимической прогрессии и болезнь-специфической выживаемости достигнуто не было. Медиана общей выживаемости составила 12,7 лет (95% ДИ: 12,1-13,2 лет). 15-летняя общая выживаемость составила 41,9%.

Таблица 1. Характеристика исследуемых пациентов
Table 1. Characteristics of the studied patients

Количественные характеристики		Значение	
Возраст на момент диагностики РПЖ (полных лет), Ме [Q1 – Q3]		66 [61-71]	
Возраст на момент начала локального спец. лечения (полных лет), Ме [Q1 – Q3]		66 [62-72]	
Уровень исходного ПСА (нг/мл), Ме [Q1 – Q3]		11,4 [7,4-21]	
Категориальные характеристики		Абс.	%
Стадия Т	Стадия Т1, Т2а	1148	21,8
	Стадия Т2b, Т2с	1910	36,3
	Стадия Т3а, Т3b	2156	40,9
	Стадия Т4	52	1
Уровень исходного ПСА	менее 10 нг/мл	2126	42,1
	10-19,99 нг/мл	1567	31,1
	более 20 нг/мл	1351	26,8
Индекс Глисон	6 и менее (ISUP 1)	2277	43,2
	7 (3+4) (ISUP 2)	1432	27,2
	7 (4+3) (ISUP 3)	629	11,9
	8 (ISUP 4)	622	11,8
	9; 10 (ISUP 5)	306	5,8
Стадия (классификация TNM, 8-е издание)	I	505	9,6
	IIA	981	18,6
	IIB	714	13,6
	IIC	378	7,2
	IIIA	386	7,3
	IIIB	1883	35,8
	IIIC	268	5,1
	IVA	151	2,9
Группа риска	низкий риск	532	10,1
	промежуточный благоприятный риск	824	15,6
	промежуточный неблагоприятный риск	1081	20,5
	высокий риск	2193	41,6
	крайне высокий риск	485	9,2
	N1	151	2,9

Таблица 2. Распределение исследуемых пациентов в зависимости от метода локального лечения
Table 2. Distribution of the studied patients depending on the method of local treatment

Вариант первичного локального лечения	Абс.	%	Методы лечения	Абс.	%
Радиотерапия	3514	66,7	Дистанционная лучевая терапия	3047	57,9
			Брахитерапия	332	6,3
			Сочетанная лучевая терапия	135	2,6
Простатэктомия	1752	33,3	Только простатэктомия	1465	27,8
			Простатэктомия + адьювантная ДЛТ	70	1,3
			Простатэктомия + спасительная ДЛТ	217	4,1
Итого	5266	100	Итого	5266	100

Таблица 3. Показатели выживаемости исследуемых пациентов
Table 3. Survival rates of the studied patients

Показатели выживаемости	Период					
	5 лет		10 лет		15 лет	
	%	95%ДИ	%	95%ДИ	%	95%ДИ
Выживаемость без биохимической прогрессии	75,7	74,4-76,8	59,3	57,5-61,1	49,9	42,6-56,7
Болезнь-специфическая выживаемость	94	93,3-94,7	85,4	84,1-86,7	76,4	71,8-80,3
Общая выживаемость	85,6	84,6-86,6	62,4	60,7-64,1	41,9	36,5-47,2

Первично-множественные злокачественные новообразования

Включая период наблюдения после диагностики РПЖ было установлено, что у 859 человек (16,3%) в течение жизни было диагностировано 967 ПМЗНО. У 758 пациентов РПЖ сочетался в одном ПМЗНО, 94 пациента имели два ПМЗНО, у 7 человек кроме РПЖ было диагностировано 3 ПМЗНО. 276 ПМЗНО (28,5%) было диагностировано до РПЖ, 72 ПМЗНО (7,5%) были синхронными (диагноз ПМЗНО по отношению к РПЖ установлен с разницей не более чем 6 месяцев). 619 ПМЗНО (64%) были диагностированы через 6 и более месяцев после РПЖ и являлись метакронными. В хронологическом порядке развития ПМЗНО

у пациентов РПЖ был первым ЗНО у 569 человек (66,2%), а вторым и последующим ЗНО у 290 человек (33,8%). Таким образом, у двух третей больных с ПМЗНО РПЖ был первым диагностируемым злокачественным новообразованием, и основную часть в структуре ПМЗНО представляли вторые и последующие метакронные опухоли.

Структура ПМЗНО в зависимости от локализации опухолей и относительных сроков диагностики представлены в таблице 4 и рисунке 1. Наиболее часто встречающимися ПМЗНО оказались немеланомный рак кожи (22,2%), колоректальный рак (18,9%), ЗНО легкого и желудка (10,1% и 8,4% соответственно). ЗНО почки и мочевого пузыря

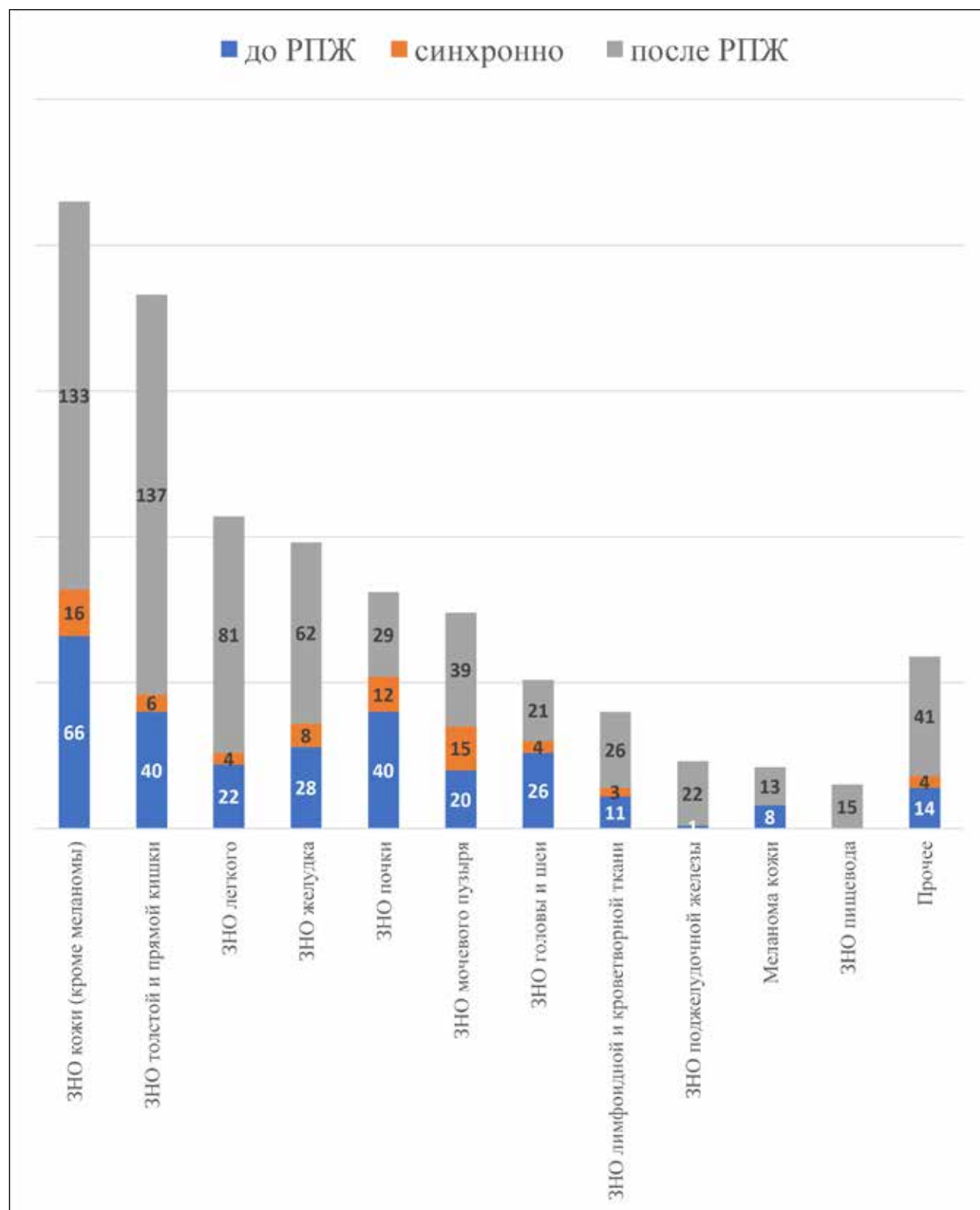


Рис. 1. Структура ПМЗНО в зависимости от локализации и сроков диагностике по отношению к РПЖ

Fig. 1. The structure of primary multiple malignant neoplasms depending on the localization and timing of diagnosis in relation to prostate cancer

Таблица 4. Структура ПМЗНО в зависимости от локализации и относительных сроков диагностики
Table 4. The structure of primary multiple malignant neoplasms depending on the localization and relative timing of diagnosis

Нозология / группа нозологий	Количество ПМЗНО в зависимости от сроков установки диагноза РПЖ			Всего	
	до РПЖ	синхронно	после РПЖ	Абс.	%
ЗНО кожи (кроме меланомы)	66	16	133	215	22,2
ЗНО толстой и прямой кишки	40	6	137	183	18,9
ЗНО легкого	22	4	81	107	11,1
ЗНО желудка	28	8	62	98	10,1
ЗНО почки	40	12	29	81	8,4
ЗНО мочевого пузыря	20	15	39	74	7,7
ЗНО головы и шеи	26	4	21	51	5,3
ЗНО лимфоидной и кроветворной ткани	11	3	26	40	4,1
ЗНО поджелудочной железы	1		22	23	2,4
Меланома кожи	8		13	21	2,2
ЗНО пищевода			15	15	1,6
Прочие ЗНО	14	4	41	59	6,1
Итого	276	72	619	967	100

встречались в 8,4% и 7,7% случаев ПМЗНО. Таким образом, ЗНО мочевыделительной системы составили 16,1% из всех ПМЗНО. ЗНО органов головы и шеи было установлено у 51 пациента (5,3%). Доля пациентов с ЗНО лимфоидной и кроветворной ткани, поджелудочной железы, меланомой кожи, ЗНО пищевода составили 4,1%, 2,4%, 2,2% и 1,6% соответственно. Опухоли других локализаций, абсолютное количество которых в структуре ПМЗНО было 10 и менее, объединены в группу «прочие ЗНО», их доля составила 6,1% от всех ПМЗНО.

Отдельный интерес представляли вторые первичные ЗНО, диагностированные мета-

хронно на отдаленных сроках после диагностики и лечения РПЖ. Доля метасинхронных ЗНО в структуре ПМЗНО составила 64%. Всего было диагностировано 619 метасинхронных ЗНО у 566 пациентов. Структура метасинхронных ЗНО в зависимости от локализации, сроков диагностики и возраста пациентов представлена в таблице 5. Наиболее часто развивались рак толстой и прямой кишки (22,1%), немеланомный рак кожи (21,5%), рак легкого (13,1%), рак желудка (10%). Рак мочевого пузыря и почки суммарно составили 11% от всех метасинхронных ЗНО.

При анализе сроков развития метасинхронных ЗНО установлено, что половина из них

была диагностирована в первые 3-5 лет после установки диагноза РПЖ. В целом, по всем локализациям ПМЗНО, медиана времени с момента диагностики РПЖ до диагностики второй первичной опухоли составила 4,2 года. При этом 75% выявленных метакронных ЗНО были диагностированы в первые 6,3 года после диагностики РПЖ. Средний возраст пациента на момент выявления метакронного ЗНО составил 70 лет.

Далее был проведен анализ общей выживаемости у исследуемых пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ПМЗНО (рис. 2, табл. 6). Медиана срока дожития от момента диагностики РПЖ в группе, где ПМЗНО отсутствовали, составила 13,5 лет (95% ДИ: 12,9-16,1 лет). В группе пациентов, у которых кроме РПЖ в жизни был установлен диагноз второго первичного ЗНО, медиана срока дожития от момента диагностики РПЖ

Таблица 5. Структура метакронных ЗНО в зависимости локализации, сроков диагностики и возраста пациентов

Table 5. The structure of metachronous malignant neoplasms depending on the localization, timing of diagnosis and age of patients

Нозология группа нозологий	Абс.	%	Период с момента диагностики РПЖ до диагностики второго и последующего ЗНО, лет (M±SD (95%ДИ) / Me [Q1-Q3])	Возраст пациентов на момент диагностики второго и последующего метакронного ЗНО (M±SD (95%ДИ) / Me [Q1-Q3])
ЗНО толстой и прямой кишки	137	22,1	4,5 [2,1-7,0]	71±7 (95%ДИ: 70-73)
ЗНО кожи (кроме меланомы)	133	21,5	4,6 [2,3-6,7]	74 [70-77]
ЗНО легкого	81	13,1	4,8±2,3 (95%ДИ: 4,3-5,3)	71±6 (95%ДИ: 69-72)
ЗНО желудка	62	10	3,9 [1,9-6,0]	72±7 (95%ДИ: 70-73)
ЗНО мочевого пузыря	39	6,3	3,5 [1,9-6,0]	73±6 (95%ДИ: 71-75)
ЗНО почки	29	4,7	3,2 [1,8-5,7]	70±7 (95%ДИ: 67-72)
ЗНО лимфоидной и кроветворной ткани	26	4,2	5,0±3,0 (95%ДИ: 3,8-6,2)	71±8 (95%ДИ: 67-74)
ЗНО поджелудочной железы	22	3,6	4,3±2,7 (95%ДИ: 3,1-5,5)	72±5 (95%ДИ: 70-74)
ЗНО головы и шеи	21	3,4	4,3±2,1 (95%ДИ: 3,4-5,3)	70±8 (95%ДИ: 66-73)
ЗНО пищевода	15	2,4	4,1±2,0 (95%ДИ: 3,0-5,2)	73±7 (95%ДИ: 69-76)
Меланома кожи	13	2,1	3,8 [3,3-5,8]	73±5 (95%ДИ: 70-77)
Прочее	41	6,6	3,6 [3,3-5,7]	70±7 (95%ДИ: 67-72)
Итого	619	100	4,2 [2,2-6,3]	70±7

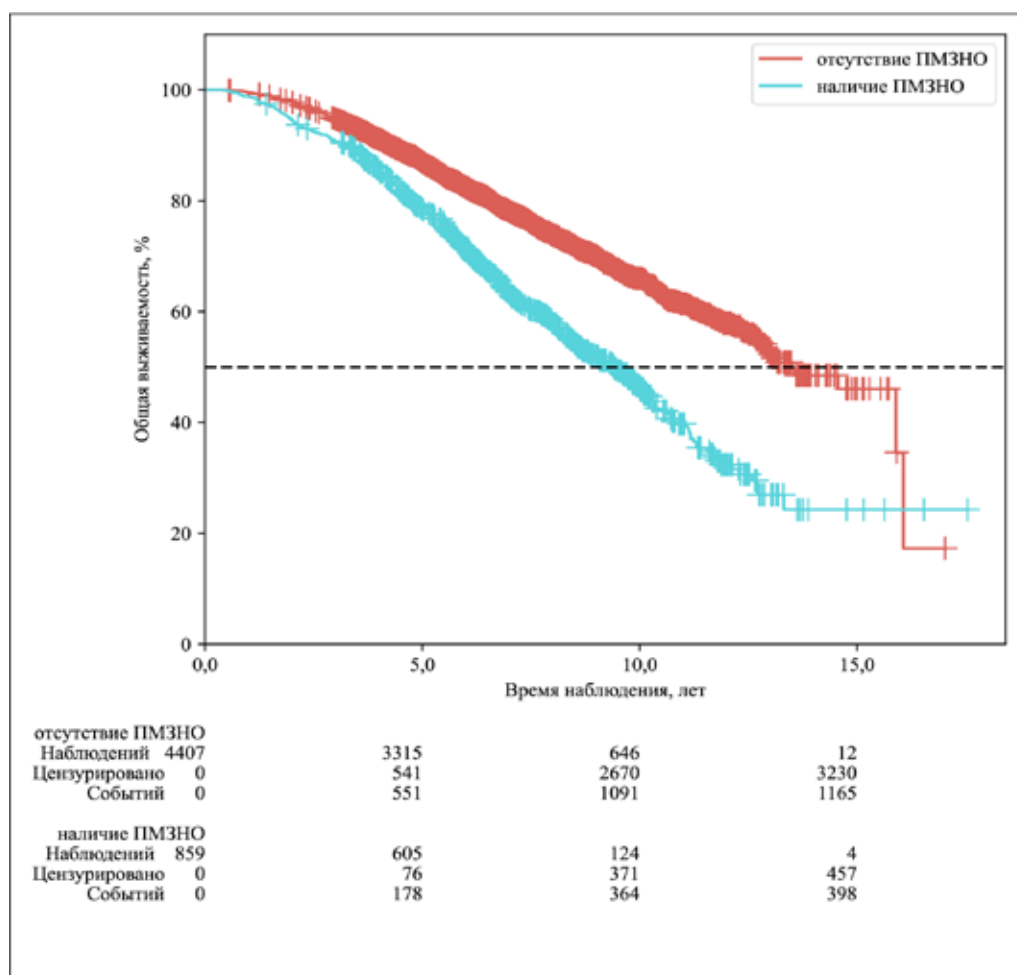


Рис. 2. Кривая общей выживаемости пациентов с РПЖ в зависимости от наличия или отсутствия ПМЗНО

Fig. 2. The overall survival curve of patients with prostate cancer, depending on the presence or absence of primary multiple malignancies

составила 9,4 лет (95% ДИ: 8,6-10,1 лет). Расчитанные показатели общей 5-и, 10-и и 15-и летней общей выживаемости были ниже в группе пациентов с ПМЗНО: 78,6%, 46,3% и 24,3% против 87%, 66% и 46% соответственно. Различия были статистически достоверны.

При оценке взаимосвязи общей выживаемости с изучаемыми факторами с помощью метода регрессии Кокса была получена модель пропорциональных рисков. Изменения рисков смерти от любых причин в зависимости от влияния отдельных факторов представлены в таблице 7, рисунке 3.

При развитии отдаленных метастазов РПЖ риски смерти от любых причин увеличивались в 3,150 раза. Наличие ПМЗНО увеличива-

ло риск смерти в 1,616 раза, при этом в случае рака легкого риски смерти увеличивались в 2,078 раза, при раке желудка — в 1,569 раза, а при раке пищевода — в 3,107 раза. Развитие метакронного рака поджелудочной железы увеличивало риск смерти от любых причин в 3,892 раза. При метакронном раке кожи был отмечен обратный эффект — риск смерти был ниже в 2,220 раза. Независимыми влияющими на общую выживаемость факторами были возраст и привычка курения. При увеличении возраста на момент установки диагноза РПЖ на 1 год риски смерти от любых причин увеличивались в 1,072 раза. У активных курильщиков риск смерти был выше в 1,554 раза.

Таблица 6. Значения общей выживаемости пациентов с РПЖ в зависимости от наличия или отсутствия ПМЗНО
Table 6. Values of the overall survival rate of patients with prostate cancer, depending on the presence or absence of primary multiple malignancies

Период	Отсутствие ПМЗНО		Наличие ПМЗНО	
	Общая выживаемость	95% ДИ	Общая выживаемость	95% ДИ
5 лет	87	85,9 – 88,0	78,6	75,7 – 81,3
10 лет	66	64,1 – 67,8	46,3	42,0 – 50,4
15 лет	46	39,2 – 52,6	24,3	17,1 – 32,1

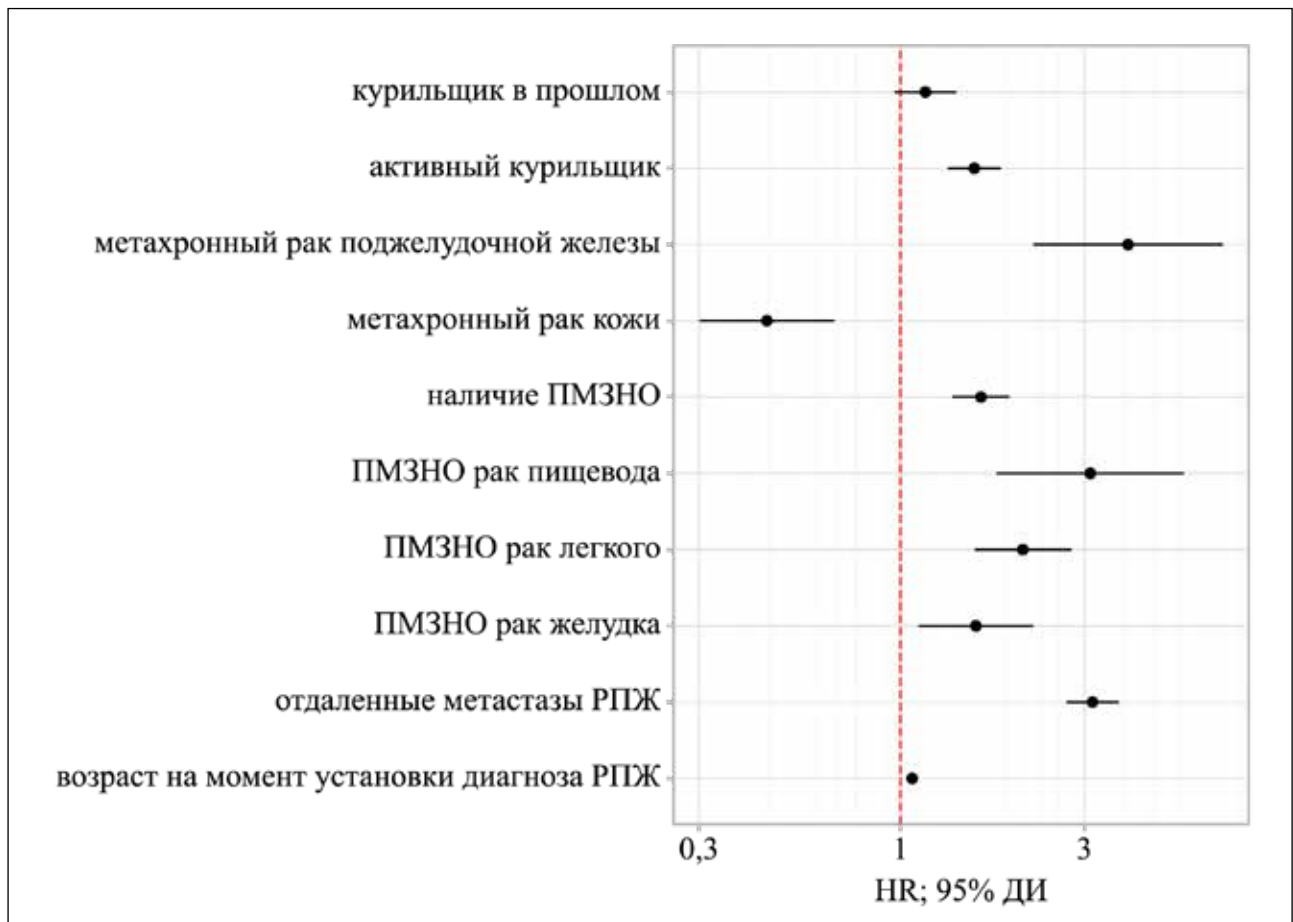


Рис. 3. Оценки отношения рисков с 95% ДИ для изучаемых факторов смерти от любых причин
Fig. 3. Risk ratio estimates with 95% CI for the studied factors of death from any cause

Таблица 7. Изменения рисков смерти от любых причин в зависимости от влияния отдельных факторов
Table 7. Changes in the risks of death from any cause depending on the influence of individual factors

Фактор риска	Нескорректированный риск		Скорректированный риск	
	HR; 95% ДИ	p	HR; 95% ДИ	p
Возраст на момент установки диагноза РПЖ	1,062; 1,052 – 1,072	< 0,001*	1,072; 1,061 – 1,083	< 0,001*
Отдаленное метастазирование РПЖ	2,547; 2,188 – 2,966	< 0,001*	3,150; 2,696 – 3,681	< 0,001*
Наличие ПМЗНО	1,834; 1,601 – 2,100	< 0,001*	1,616; 1,364 – 1,916	< 0,001*
ПМЗНО рак легкого	3,126; 2,421 – 4,036	< 0,001*	2,078; 1,557 – 2,773	< 0,001*
ПМЗНО рак желудка	2,013; 1,461 – 2,773	< 0,001*	1,569; 1,114 – 2,211	0,010*
ПМЗНО рак пищевода	4,935; 2,853 – 8,538	< 0,001*	3,107; 1,774 – 5,442	< 0,001*
Метахронный немеланомный рак кожи	0,765; 0,522 – 1,122	0,171	0,450; 0,301 – 0,673	< 0,001*
Метахронный рак поджелудочной железы	4,588; 2,653 – 7,933	< 0,001*	3,892; 2,213 – 6,844	< 0,001*
Курильщик в прошлом	1,058; 0,881 – 1,270	0,547	1,161; 0,965 – 1,397	0,114
Активный курильщик	1,330; 1,145 – 1,546	< 0,001*	1,554; 1,327 – 1,820	< 0,001*

Обсуждение результатов

На сегодня в мире рак предстательной железы имеет характеристики, отличающие его от других локализаций ЗНО. Несмотря на поступательный рост заболеваемости, благодаря ранней диагностике, подавляющее число случаев РПЖ выявляется в виде локализованного или местно-распространенного процесса. Это позволяет провести пациентам радикальное лечение в виде простатэктомии или радиотерапии с дополнительной андрогенной депривационной терапией и обеспечить большую продолжительность жизни. Даже при диагностике метастатической формы заболевания возможности современной лекарственной терапии позволяют на длительный период стабилизировать процесс.

В целом, при применении современных методов лечения, 10-летняя болезнь-специфическая выживаемость пациентов может достигать 80% и более [3]. Однако увеличение продолжительности жизни пациентов с РПЖ формирует новую проблему в виде увеличения вероятности развития новых первичных ЗНО. По данным литературы, распространенность ПМЗНО у пациентов с РПЖ достаточно высока. В большинстве случаев РПЖ является первым ЗНО [2]. В исследовании Weir и соавторов была использована информация базы данных SEER (США). Приведены результаты наблюдения 335 565 пациентов с РПЖ. При максимальном сроке наблюдения в 10 лет частота вторых первичных ЗНО, исключая немеланомный рак кожи, составила 8,7%, [7].

В нашем исследовании вторые и последующие метакронные ЗНО были диагностированы у 566 пациентов, что составило 10,8% от всей выборки. При исключении пациентов, у которых метакронное ЗНО было представлено только немеланомным раком кожи, количество пациентов с метакронными ЗНО после РПЖ составило 8,6% от выборки (455 человек). При формировании дизайна в наше исследование не включались пациенты с первичным метастатическим РПЖ, поскольку для реализации ПМЗНО и их оценки был необходим достаточно длительный период наблюдения, медиана которого в нашем случае составила 6,9 лет.

Важно отметить, что основная заболеваемость метакронными ЗНО приходилась на первые 3-5 лет после диагностики РПЖ. Три четверти вторых первичных ЗНО было диагностировано в первые 6,3 года, после диагностики РПЖ. Средний возраст пациентов при диагностике вторых и последующих ЗНО составил 70 лет. Поскольку медиана сроков дожития в исследуемой группе была 12,7 лет, можно ожидать, что при увеличении времени наблюдения пациентов количество ПМЗНО будет увеличиваться.

Безусловно, развитие вторых и последующих ЗНО ухудшает выживаемость онкологических пациентов [4]. По сообщению Donin и соавторов, которые провели изучение причин смерти 170 865 с ПМЗНО, 13% пациентов погибло от первой опухоли и 55% от второй и последующей. Рак легкого был причиной смерти у 12% пациентов со вторыми случаями ЗНО [5]. В нашем исследовании было подтверждено существенное ухудшение общей выживаемости у пациентов с ПМЗНО, причем достоверное увеличение рисков смерти от любых причин было отмечено в случаях, когда в качестве второго ЗНО выступал рак легкого, желудка, поджелудочной железы и пищевода. При этом с увеличением возраста пациентов с РПЖ увеличивался риск смерти от любых причин. Неблагоприятным факто-

ром риска смерти также являлось активное курение табака, которое, как известно, является самостоятельным фактором риска развития ПМЗНО [6].

Выводы

Таким образом, среди когорты пациентов с диагностированным РПЖ ПМЗНО имеют достаточно широкое распространение. По результатам нашего исследования доля пациентов с ПМЗНО составила 16,3%, две трети составили пациенты с метакронными ЗНО, диагностированными после РПЖ. Данная проблема требует дальнейшего изучения с целью выявления дополнительных факторов риска ПМЗНО для разработки мероприятий по их профилактике, своевременному выявлению и лечению.

Литература

1. Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / А.О. Шахзадова, В.В. Старинский, И.В. Лисичникова // Сибирский онкологический журнал. — 2023. — Т. 22, №5. — С. 5-13.
2. Second primary malignancies among cancer patients / X. Zheng, X. Li, M. Wang et al. // *Annals of Translational Medicine*. — 2020. — Vol. 8, №10.
3. Clark R. The Effect of Age on Prostate Cancer Survival / R. Clark, D. Vesprini, S. A. Narod // *Cancers*. — 2022. — Vol. 14, №17. — P. 4149.
4. Do prognoses of patients with second primary cancers differ from those of patients with no prior cancer? A population-based study / H. Kudo, T. Morishima, M. Fujii et al. // *Cancer Epidemiology*. — 2022. — Vol. 80. — P. 102218.
5. Risk of second primary malignancies among cancer survivors in the United States, 1992 through 2008: Second Primary Malignancies in the US / N. Donin, C. Filson, A. Drakaki et al. // *Cancer*. — 2016. — Vol. 122, №19. — P. 3075-3086.
6. Soerjomataram I. Epidemiology of multiple primary cancers / I. Soerjomataram, J.W. Coebergh // *Cancer epidemiology*. — 2009. — P. 85-105.
7. Weir H.K. The effect of multiple primary rules on population-based cancer survival / H.K. Weir, C.J. Johnson, T.D. Thompson // *Cancer Causes & Control*. — 2013. — Vol. 24, №6. — P. 1231-1242.

© Р.Р. Рахимов, А.А. Измайлов, А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, А.Ф. Насретдинов, Ш.И. Мусин, И.А. Шарифгалиев, О.Н. Липатов, 2024
УДК 616.33-006.6-085:615.277.3 • DOI: 10.32000/2078-1466-2024-2-60-71

ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ЖЕЛУДКА

*Р.Р. Рахимов¹, А.А. Измайлов¹, А.В. Султанбаев^{1,2}, К.В. Меньшиков^{1,2}, А.Ф. Насретдинов¹,
Ш.И. Мусин¹, И.А. Шарифгалиев¹, О.Н. Липатов²*

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа

PROSPECTS OF DRUG ANTITUMOR THERAPY FOR STOMACH CANCER

*R.R. Rakhimov¹, A.A. Izmailov¹, A.V. Sultanbaev^{1,2}, K.V. Menshikov^{1,2}, A.F. Nasretdinov¹,
Sh.I. Musin¹, I.A. Sharifgaliev¹, O.N. Lipatov²*

¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa

²Bashkir State Medical University, Ufa

Рахимов Радмир Радимович — кандидат медицинских наук, врач-онколог отдела противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ 450054, г. Уфа, пр. Октября, д. 73/1, e-mail: radmir-rr@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-2488-597X

Rakhimov Radmir R. — Cand. of Sci. (Med.), Oncologist of the Department of antitumor drug therapy of the Republican Clinical Oncology Dispensary

73/1 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russian Federation, e-mail: radmir-rr@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-2488-597X

Реферат. Долгие годы стандартным подходом в лечении распространенного рака желудка была химиотерапия. Применяются фторпиримидины, препараты платинового, таксанового ряда и т.д. Однако все проводимые стандартные режимы лекарственной противоопухолевой терапии не приводили к столь внушительным результатам выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. В то же время ингибиторы контрольных точек иммунитета помогли улучшить прогноз пациентов, страдающих генерализованным раком желудка. Дальнейшее познание механизмов канцерогенеза привело к появлению новых лекарственных противоопухолевых препаратов, эффективных при распространенном раке желудка: энтректиниб, ларотректиниб, достарлимаб, дабрафениб и траметиниб, селперкатиниб, трастузумаб дерукстекан, трифлуридин и типирацил, ниволумаб и ипилимумаб, дурвалумаб и тремелимуаб. Данные препараты внесены в клинические рекомендации национальной всеобщей онкологической сети (NCCN). В этой публикации раскрыты результаты клинических рандомизированных исследований, на основании которых ранее упомянутые препараты получили разрешение управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA).

Ключевые слова: рак желудка, микросателлитная нестабильность, периоперационная иммунотерапия, таргетная терапия, энтректиниб, ларотректиниб, достарлимаб, дабрафениб и траметиниб, селперкатиниб, трастузумаб дерукстекан, трифлуридин и типирацил, ниволумаб и ипилимумаб, дурвалумаб и тремелимуаб.

Abstract. Chemotherapy has been the standard approach to treating advanced gastric cancer for many years. Fluoropyrimidines, platinum, taxane series drugs, etc. are used. However, all the standard regimens of drug antitumor therapy did not lead to such impressive results in progression-free survival and overall survival. At the same time, immune checkpoint inhibitors helped improve the prognosis of patients suffering from generalized gastric cancer. Knowledge of the mechanisms of carcinogenesis led to the emergence of new medicinal antitumor drugs which are effective in advanced gastric cancer: entrectinib, larotrectinib, dabrafenib and trametinib, selpercatinib, trastuzumab deruxtecane, trifluridine and tipiracil, dostarlimab, nivolumab and ipilimumab, durvalumab and tremelimumab. These drugs are included in the clinical recommendations of the National Universal Cancer Network (NCCN). We disclosed the results of clinical randomized trials in this publication, on the basis of which the previously mentioned drugs were approved by the Food and Drug Administration (FDA).

Key words: gastric cancer, microsatellite instability, perioperative immunotherapy, targeted therapy, trifluridine and tipiracil, trastuzumab deruxtecane, entrectinib, larotrectinib, dabrafenib and trametinib, selpercatinib, dostarlimab, nivolumab and ipilimumab, durvalumab and tremelimumab.

Введение

В структуре злокачественных новообразований рак желудка занимает 6 место (5,5%). Среди мужского населения данное заболевание находится на четвертом месте (7,0%). У женщин рак желудка располагается на седьмом месте (4,2%). Абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов рак желудка было 18 672 в 2021 г. Средний возраст больных 67,3 года. Заболеваемость составила 28,21 на 100 тыс. населения РФ в 2021 г. Кумулятивный риск развития рака желудка снижается с 1,94% до 1,45% за период 2011-2021 гг. В структуре смертности населения России злокачественное новообразование желудка находится на втором месте (9,0%). Зарегистрирован высокий кумулятивный риск умереть от рака желудка — 1,1% (для мужчин — 1,8%, для женщин — 0,6%). Абсолютное число умерших от злокачественного новообразования желудка в России в 2011-2021 гг. было 15 046. Средний возраст умерших от рака желудка в России в 2021 г. был 68,7 лет [1]. Несмотря на стабильное снижение заболеваемости, клинический исход рака желудка незначительно улучшается за последние годы. Общая пятилетняя выживаемость остается на уровне 26%. Главной причиной такой низкой общей выживаемости является плохой ответ рака желудка на методы лечения доступные в настоящее время [2-5].

Материал и методы

В данной статье описаны новые режимы лечения рака желудка, которые не входят в клинические рекомендации МЗ РФ. Однако только часть из них включены в практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии RUSSCO. Все ниже приведенные режимы лекарственной противоопухолевой терапии рака желудка есть в национальной всеобщей онкологической сети NCCN.

Транслокации NTRK происходят менее чем в 5% случаев злокачественных ново-

образований желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Manish R. Patel полагает, что ингибиторы NTRK успешно могут применять в лечении злокачественных новообразований ЖКТ. В то время как Anne Demols опубликовала частоту встречаемости транслокаций NTRK 0,67% при злокачественных новообразованиях поджелудочной железы и желчевыводящей системы. В своей работе Shinozaki-Ushiku описал транслокацию ATP1B-NTRK1 при раке желудка. Хи с соавторами описали 4 случая транслокации NTRK. Они отметили, что опухоли располагались в антральном отделе желудка. Гистологически имели признаки энтеробластической дифференцировки [6-10].

Xiaohong Pu описал два случая транслокации NTRK из 491 пациентов с аденокарциномой желудка. Частота встречаемости NTRK при раке желудка составляет 0,4%. В клинических рекомендациях NCCN рака желудка рекомендованы только энтректиниб и ларотректиниб при наличии транслокации NTRK [11].

Энтректиниб является мощным ингибитором киназы рецепторов тропомиозина (TRK) A, B и C, который обладает противоопухолевой активностью в отношении солидных опухолей, имеющих транслокацию генов NTRK, включая активность в ЦНС благодаря его способности проникать через гематоэнцефалический барьер. Энтректиниб прошел регистрацию FDA на основании проведенных клинических исследований. В рандомизированных клинических исследованиях ALKA-372-001, STARTRK-1 и STARTRK-2 были набраны 54 пациента с метастатическими или местнораспространенными солидными опухолями с транслокацией генов NTRK, получавшие энтректиниб перорально в дозе 600 мг один раз в день. Больные имели 10 разных типов злокачественных опухолей и 19 различных гистологических заключений. Медиана наблюдения составила 12,9 месяцев. У 31 из 54 пациентов наблюдался объективный ответ, из которых у четырех (7%)

были полные ответы и у 27 (50%) частичные ответы. Средняя продолжительность ответа составила 10 месяцев. Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с лечением 3 или 4 степени были увеличение веса (10%) и анемия (12%). Наиболее частыми серьезными побочными действиями, связанными с лечением, были расстройства нервной системы в 4%. Летальных исходов, связанных с лечением энтректинибом, не отмечено. Ответы на лечение были зарегистрированы при всех типах опухолей, включенных в анализ: у шести (86%) из семи пациенток с опухолями слюнных желез, у пяти (83%) из шести пациенток с раком молочной железы, у семи (70%) из десяти с НМРЛ, у двух (67%) из трех с раком поджелудочной железы, у шести (46%) из 13 с саркомой, у одного (25%) из четырех с колоректальным раком и у одного (20%) из пяти с раком щитовидной железы. У 12 (22%) из 54 пациентов с метастазами ЦНС был контроль заболевания. У шести (50%) был частичный ответ, а у четырех (33%) была стабильная картина. У 42 (78%) пациентов без метастатического поражения ЦНС наблюдался объективный ответ, при этом в 4 случаях (10%) были полные ответы и у 21 больного отмечен частичный ответ в 50%. У 17 пациентов из 54 пациентов наблюдалось прогрессирование со стороны ЦНС. Среднее время до прогрессирования в ЦНС составило 17 месяцев. Авторы публикации пришли к следующему выводу. Энтректиниб является высокоэффективным препаратом для лечения пациентов с солидными опухолями, имеющих транслокацию генов NTRK [12].

Ларотректиниб обладает выраженной и длительной противоопухолевой активностью у онкопациентов с транслокацией генов NTRK, независимо от возраста пациента или типа опухоли. Это было подтверждено в трех клинических исследованиях: исследование фазы 1 с участием взрослых, исследование фазы 1-2 с участием детей или исследование фазы 2 с включением подростков и

взрослых. В общей сложности было зарегистрировано и пролечено 55 пациентов в возрасте от 4 месяцев до 76 лет. У пациентов было 17 типов опухолей с транслокацией генов NTRK. Злокачественные новообразования слюнной железы было у 12 пациентов, детская фибросаркома отмечена у 7, опухоль щитовидной железы — у 5, опухоль толстой кишки — у 4, опухоль легкого — у 4, меланома — у 4, стромальная опухоль желудочно-кишечного тракта — у 3 и другие виды злокачественных новообразований — у 16. Транслокация NTRK включали TRKA (NTRK1) у 45% пациентов, TRKB (NTRK2) в 2% и TRKC (NTRK3) в 53%. Общая частота ответов составила 75% согласно независимого радиологического комитета и 80% согласно оценке исследователя. В общей сложности у 7 пациентов (13%) был полный ответ, у 34 больных (62%) был частичный ответ, у 7 пациентов (13%) было стабильное заболевание, у 5 больных (9%) было отмечено прогрессирование злокачественного новообразования, и у 2 больных (4%) не был оценен эффект лечения из-за раннего прекращения терапии вследствие клинического ухудшения. Медиана времени до ответа составила 1,8 месяца. Через 1 год в 71% ответ на лечение сохранялся, и у 55% пациентов прогрессирование не наблюдалось. Медиана продолжительности ответа и выживаемости без прогрессирования не были достигнуты. При медиане наблюдения 9,4 месяца 86% пациентов с ответом (38 из 44 пациентов) продолжали лечение или перенесли радикальную операцию. Нежелательные явления были преимущественно 1-й степени. Нежелательные явления 3-й или 4-й степени наблюдались у 5% пациентов. Ни один пациент не прекратил прием ларотректиниба из-за побочных эффектов, связанных с приемом препарата. В основном наблюдались анемия в 11%, гепатотоксичность в 7%, набор массы тела в 7%, нейтропения в 7%. Авторами был сделан следующий вывод. Ларотректиниб высокоактивен в подгруппе солидных опу-

холей у детей и взрослых с транслокацией NTRK. Длительные ответы на лечение наблюдались независимо от возраста пациента и типа опухоли. Профиль побочных эффектов ларотректиниба позволяет предположить, что возможно его длительное применение [13].

Ген RET кодирует рецептор-тирозинкиназу, которая играет важную роль в пролиферации, миграции и дифференцировке клеток. Транслокация RET индуцирует онкогенную активацию и встречается в 5-10% при папиллярном раке щитовидной железы и в 1-2% при раке легких, 0,21% при раке молочной железы, 0,26% при колоректальном раке, 0,17% при раке пищевода, 0,17% при раке яичников, 0,08% при раке предстательной железы и 0,81% при раке желудка [14-16].

Селперкатиниб является первым в своем классе высокоселективным ингибитором RET-киназы, который показал эффективность при метастазах в ЦНС при раке легкого и щитовидной железы у больных с транслокацией RET. Транслокацию RET редко находят при других типах опухолей [17-19].

LIBRETTO-001 — это однокрупное клиническое исследование 1 и 2 фазы, в котором селперкатиниб использовался у пациентов со злокачественными новообразованиями со слиянием RET, за исключением немелкоклеточного рака легкого и щитовидной железы. LIBRETTO-001 было запланировано для изучения эффективности и безопасности селперкатиниба в популяции пациентов с распространенными солидными опухолями новообразованиями с транслокацией RET. Пациенты принимали селперкатиниб перорально по 160 мг два раза в день в течение непрерывного 28-дневного цикла во 2 фазе исследования. 45 пациентов были включены в данное клиническое исследование 1 и 2 фазы.

Было пролечено пациентов с 14 различными типами опухолей. Были включены 26 (58%) пациентов с рефрактерными злокачественными новообразованиями желудоч-

но-кишечного тракта, также больные с раком слюнных желез, молочной железы, саркомы, ксантогранулемой, карциноидом, карциносаркомой яичников, легких и карциномой кожи. Пациенты получали в среднем 2 линии лекарственной противоопухолевой терапии (диапазон от 0 до 9), при этом 14 (31%) пациентов ранее получали более 3 системных линий терапии. 37 (82%) из 41 пациента ранее получали химиотерапию. Более того, 5 (11%) больных ранее принимали мультикиназные ингибиторы, обладающие активностью в отношении RET-киназы. 44 (98%) из 45 пациентов получали селперкатиниб в рекомендуемой дозе 160 мг два раза в день. Один больной принимал 120 мг данного препарата два раза в день. Объективный ответ наблюдался у 18 (43,9%) из 41 пациентов. Медиана длительности ответа составила 24,5 месяцев. Медиана времени до лучшего ответа была 1,9 месяцев. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 13,2 месяца. Медиана общей выживаемости была 18 месяцев.

Наиболее частыми нежелательными явлениями 3 и более были артериальная гипертонзия — 22%, повышение уровня аланинаминотрансферазы — 16% и аспартатаминотрансферазы — 13%. Серьезные нежелательные явления встречались у 18 (40%) из 45 пациентов. Смертей, связанных с лечением, не было.

Авторами статьи был сделан вывод. Селперкатиниб продемонстрировал клинически значимую эффективность в популяции пациентов с транслокацией RET при использовании агностического подхода. Комплексное геномное тестирование, включающее транслокацию RET, будет иметь решающее значение для выявления пациентов, которым селперкатиниб может принести пользу [20].

Мутации BRAF V600 обычно обнаруживаются при меланоме и раке щитовидной железы и в меньшей степени при других типах опухолей. Частота встречаемости такой

мутации крайне мала при раке желудка. Weipeng с соавторами на популяции 156 пациентов с раком желудка не обнаружил мутацию BRAF. Pihlak с соавторами описал частоту мутаций BRAF при раке желудка около 0,4%. Choi с соавторами также заявили о крайне низкой частоте такой мутации BRAF при раке желудка от 0,2 до 2,2% [21-24].

Подпротокол H (EAY131-H) исследования платформы NCI-MATCH был направлен на изучение селективного ингибитора BRAF дабрафениба и ингибитора MEK1/2 траметиниба у пациентов с солидными опухолями, лимфомами или множественной миеломой, опухоли которые содержали мутацию BRAFV600. EAY131-H — это открытое исследование с одним рукавом. Пациенты с меланомой, раком щитовидной железы или колоректальным раком были исключены; пациенты с немелкоклеточным раком легких позже были исключены в соответствии с поправкой. Пациенты получали дабрафениб по 150 мг два раза в день и траметиниб по 2 мг в день непрерывно до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Среди 5540 пациентов, прошедших скрининг с помощью центрального анализа NCI-MATCH, 106 больных (1,9%) подходили под требования протокола исследования. Первичный анализ эффективности был проведен на 29 пациентах. Средний возраст составил 59 лет. 45% пациентов получали лечение на третьей и последующих линиях терапии. Частота объективных ответов составила 38%. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 11,4 месяца. Ответы наблюдались при 7 различных типах опухолей. У семи пациентов продолжительность ответа составила более 12 месяцев, в том числе у 4 больных продолжительность ответа была более 24 месяцев. Медиана общей выживаемости составила 28,6 месяцев. Зарегистрированные побочные эффекты были сопоставимы с теми, которые были отмечены в ранее опубликованных обзорах дабрафениба и траме-

тиниба. Авторы пришли к следующему выводу, что это исследование достигло своей первичной конечной точки с частотой объективного ответа 38% в группе больных с солидными опухолями [25].

Гиперэкспрессия второго рецептора эпидермального фактора роста человека (HER2) встречается примерно в 15-20% при раке желудка. Внедрение таргетной терапии против HER2 в качестве части стандарта лечения при метастатическом заболевании улучшило прогноз у этой подгруппы пациентов. Однако рак желудка по-прежнему имеет высокие показатели смертности и срочно требует новых стратегий лечения.

Трастузумаб дерукстекан

Клиническое рандомизированное исследование 2 фазы DESTINY-Gastric02 было посвящено изучению нерезектабельного или метастатического рака желудка или кардиоэзофагеального рака. Было пролечено 79 пациентов с Her2-позитивным раком желудка, которые спрессирировали на или после первой линии лекарственной противоопухолевой терапии. Пациенты получали 6,4 мг/кг трастузумаба дерукстекана внутривенно каждые 3 недели до прогрессирования заболевания.

В 2023 г. опубликовали результаты первичного анализа. Медиана наблюдения была 10,2 месяца. Частота объективного анализа составила 30%. Полный ответ был зарегистрирован в 4%. Частичный ответ отмечен в 34%. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3 степени были анемия (14%), слабость (8%), нейтропения (8%), лейкопения (6%). Серьезные нежелательные явления произошли у 10 пациентов (13%). Два летальных исхода (3%) были ассоциированы с лечением изучаемым препаратом, причиной которых явились пневмонит или интерстициальное заболевание легких. Авторами публикации был приведен следующий вывод. Эти клинически значимые результаты подтверждают применение трастузумаба дерукстекана в качестве терапии второй линии

у пациентов с HER2-положительным раком желудка или желудочно-пищеводного перехода.

DESTINY-Gastric01 клиническое рандомизированное исследование 2 фазы. В данном исследовании оценивалась эффективность трастузумаба дерукстикана по сравнению с химиотерапией у пациентов с Her2-позитивным распространенным раком желудка или раком пищеводного-желудочного перехода. Больные получали ранее не менее двух линий лекарственной противоопухолевой терапии, включая трастузумаб. 125 больных получали трастузумаб дерукстикан в дозе 6,4 мг/кг внутривенно каждые три недели. 62 пациента получали химиотерапию (55 получили иринотекан, 7 паклитаксел). Частота объективного ответа в группе с энхерту была 51%, в контрольной — 14%. Медиана длительности объективного ответа была 11,3 месяца в основной группе, 3,9 месяца — в контрольной группе. Медиана времени до ответа была примерно одинаковой в обеих группах — 1,5 месяца. Медиана выживаемости без прогрессирования была 5,6 месяцев в группе трастузумаба дерукстикана и 3,5 месяца в группе химиотерапии. Предполагаемая выживаемость без прогрессирования составила 43% в группе трастузумаба дерукстикана и 21% в группе химиотерапии через 6 месяцев и составила 30% в группе трастузумаба дерукстикана через 12 месяцев. Медиана общей выживаемости в основной группе составила 12,5 месяцев против 8,4 месяца в контрольной группе. Наиболее частыми побочными явлениями 3 степени были нейтропения (в основной группе 51%, в контрольной — 24%), анемия (в основной группе 38%, в контрольной группе она была 23%), лейкопения (в 21% у больных, которые получали трастузумаб дерукстикан, 11% в группе, где пациенты получали химиотерапию). У 12 пациентов на энхерту были интерстициальная болезнь легких или пневмонит [26].

Препарат Лонсурф (трифлуридин и типирацил) является комбинацией аналога

нуклеиновой кислоты на основе тимидина, трифлуридина, и ингибитора тимидинфосфорилазы, гидрохлорида типирацила. Трифлуридина может встраиваться в ДНК клетки, что приводит к противоопухолевым эффектам. Типирацила гидрохлорид представляет собой мощный ингибитор тимидинфосфорилазы. Сочетание трифлуридина и типирацила предотвращает быструю деградацию трифлуридина, обеспечивая поддержание высокого уровня активного препарата в плазме крови пациента.

TAGS — это рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование 3 фазы. Были включены 507 пациентов с метастатическим раком желудка. 337 больных были распределены в группу трифлуридина и типирацила и 170 пациентов было в группе плацебо. Пациенты принимали типирацил и трифлуридин 35 мг/м² два раза в день внутрь в 1-5-й и 8-12-й дни каждые 28 дней. Медиана общей выживаемости составила 5,7 месяцев в группе трифлуридина и типирацила и 3,6 месяцев в группе плацебо. Нежелательные явления 3 и более степени произошли у 260 пациентов (80%) в группе трифлуридина и типирацила и 97 больных (58%) в группе в плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3-4 степени были нейтропения 34%, анемия 19% в группе трифлуридина и типирацила и боль в животе 9% и ухудшение самочувствия 43% в группе плацебо. Трифлуридин и типирацил значительно улучшали общую выживаемость по сравнению с плацебо и хорошо переносились пациентами с распространенным раком желудка, получавших интенсивное лечение ранее. Трифлуридин и типирацил мог бы стать новым вариантом лечения для этой группы больных [27].

Другим маркером эффективности применения иммунотерапии является dMMR и MSI-H. По данным Трякина А.А., частота встречаемости микросателлитной нестабильности при раке желудка составляет 18%. Пациенты

с MSI на начальной стадии рака желудка имеют хороший прогноз. Однако отмечено значительное снижение частоты обнаружения MSI у пациентов с генерализованным раком желудка до 3-4%. Проведенный анализ четырех рандомизированных исследований по периоперационной или адъювантной химиотерапии показал лучшую общую выживаемость пациентов с MSI по сравнению с MSS фенотипом (HR 0,59). Выполнение химиотерапевтического лечения у пациентов с MSI в одном из исследований ассоциировалось плохим прогнозом [28-37].

Достарлимаб — это гуманизированное моноклональное антитело к рецептору запрограммированной смерти 1 (PD-1), которое блокирует взаимодействие с лигандами PD-1, PD-L1 и PD-L2. GARNET (NCT02715284) — исследование 1-й фазы, в котором оценивалась противоопухолевая активность и безопасность монотерапии достарлимабом у пациентов с солидными опухолями. В когорту A1 были включены пациенты с распространенным или рецидивным раком эндометрия dMMR и MSI-H, а в когорту F были включены пациенты с распространенным или рецидивным раком эндометрия с dMMR и MSI-H, в основном с опухолями желудочно-кишечного тракта. У 99 пациентов (93,4%) были опухоли желудочно-кишечного тракта, включая 69 больных (65,1%) с колоректальным раком. Пациенты получали достарлимаб внутривенно по 500 мг каждые 3 недели в течение 4 циклов, затем по 1000 мг внутривенно каждые 6 недель до прогрессирования заболевания или его прекращения.

Был проведен промежуточный анализ эффективности для пациентов. Период наблюдения в исследовании составлял более 6 месяцев для 209 пациентов. Частота объективных ответов составила 41,6% для объединенных когорт A1 и F. Медиана длительности ответа не была достигнута ни в одной из когорт. Медиана наблюдения когорты A1 была 16,3 месяца и для когорты F — 12,4 месяца. Наиболее частыми жалобами были

астения (13,9%), диарея (13,5%) и усталость (11,2%). Наиболее распространенными нежелательными явлениями 3 и более степени были анемия (2,2%), повышение уровня липазы (1,9%), повышение уровня аланинаминотрансферазы (1,1%) и диарея (1,1%). Ни один случай смерти не был связан с приемом достарлимаба. Авторы сделали следующий вывод. Достарлимаб продемонстрировал стойкую противоопухолевую активность у пациенток с солидными опухолями с наличием dMMR и MSI-H, при этом противоопухолевая активность наблюдалась при эндометриальных и неэндометриальных типах опухолей. Профиль безопасности был управляемым [38].

Ингибиторы контрольных точек иммунитета ниволумаб и ипилимумаб также были изучены при раке желудка [39, 40]. В клиническом рандомизированном исследовании второй фазы GERCOR NEONIPIGA были включены 32 пациента с локальной формой рака желудка и рака пищевода-желудочного перехода с дефицитом репарации неспаренных оснований (dMMR) или микросателлитной нестабильностью (MSI-H). Больные должны были получить 6 введений ниволумаба 240 мг каждые две недели и 2 инъекции ипилимумаба в дозе 1 мг/кг каждые 6 недель перед операцией. 7 пациентов (84%) завершили запланированные шесть циклов неoadъювантной терапии, один пациент (3%) завершил пять циклов, два пациента (6%) прошли три цикла и два пациента (6%) получили два цикла. Нежелательные явления 3-4 степени были у 6 больных (19%). 5 пациентов не смогли принять все 6 запланированных курсов лекарственной противоопухолевой терапии. Колит был у двух больных, гастрит — у одного пациента, гепатит — также у одного пациента, стеноз привратника был проявлением псевдопрогрессии у одного больного. 29 пациентам выполнили радикальное оперативное вмешательство по поводу рака желудка и кардиоэзофагеального рака. У двух пациентов был полный ответ

на проведенное медикаментозное лечение по данным ФГДС, КТ ОБП. Они отказались от проведения операции. Один больной ошибочно был включен в данное исследование, у него был метастатический рак желудка до начала лечения. Частота выполнения R0 резекции составила 100%. Полный ответ на проведенное лечение было у 17 (59%) пациентов (TRG1). Степень патоморфоза оценивалась по Mandard. TRG2 у 4 пациентов (14%), TRG3 у 2 больных (7%), TRG4 у 4 пациентов (14%), TRG5 у 2 больных (7%). Был зарегистрирован один летальный исход после операции из-за сердечно-сосудистых осложнений после операции. 5 больных не получили адъювантное лечение из-за иммуноопосредованных нежелательных явлений на дооперационном этапе. По решению исследователей 3 больных с патоморфозом TRG более 3, пациент со второй опухолью желудка без dMMR/MSI-H, еще один больной не получили ниволумаб в адъювантном режиме.

23 пациента в адъювантном режиме получили 9 введений ниволумаба 480 мг каждые 4 недели. 5 пациентов прекратили лечение из-за нежелательных явлений. 3 больных не продолжили лечение по решению исследователей. Только 9 пациентов приняли все 9 циклов ниволумаба в вышеуказанной дозе. 6 больных продолжали получать ниволумаб в адъювантном режиме до окончания периода наблюдения [41-43]. Кривые безрецидивной и общей выживаемости отражены на рисунке.

Авторы публикации сделали следующий вывод. Применение ниволумаба с ипилимумабом в неоадъювантном режиме и ниволумаба в адъювантном режиме с dMMR или MSI-H сопровождается высокой частотой полного патоморфоза и высокой частотой нежелательных явлений. В настоящее время эти результаты открывают путь для других исследований, направленных на изменение стандартов медицинской помощи этой группе пациентов [44].

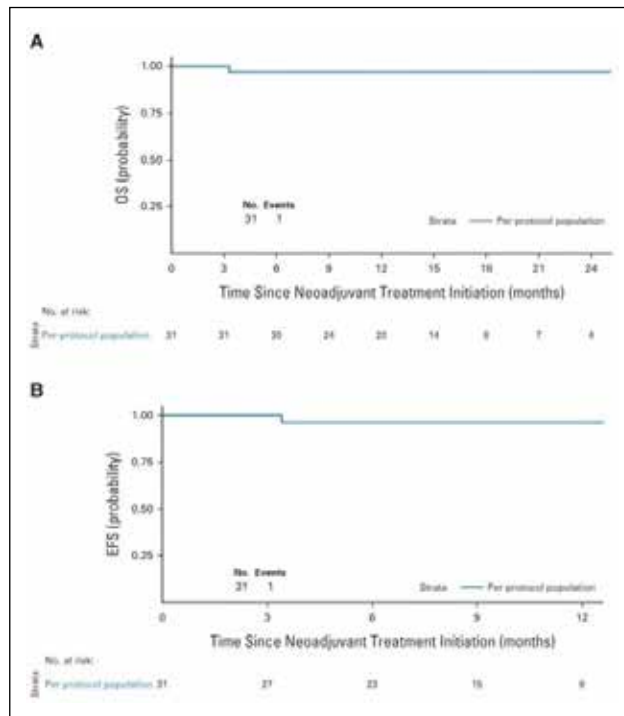


Рис. 1. А. Кривая общей выживаемости. **В.** Кривая безрецидивной выживаемости

Fig. 1. A. The curve of overall survival. **B.** The curve of disease-free survival

Другие иммуноонкологические препараты дурвалумаб и тремелимумаб тоже изучались при раке желудка. В рандомизированном многоцентровом клиническом исследовании 1 и 2 фазы оценивалось применение дурвалумаба и тремелимумаба в комбинации или в качестве монотерапии при раке желудка или раке гастроэзофагеального перехода рефрактерном к химиотерапии. 107 пациентов были включены во вторую фазу исследования. Три пациента ранее получали одну линию терапии, а остальные — две или более линий. Пятьдесят два пациента получали дурвалумаб в комбинации с тремелимумабом (27 во второй линии и 25 в третьей линии), 24 получали дурвалумаб в дозе 10 мг/кг в моно-режиме и 12 получали только тремелимумаб 1 мг/кг каждые 4 недели 7 введений, далее каждые 2 недели 2 введения. Больные получали дурвалумаб в дозе 20 мг/кг, также тремелимумаб 1 мг/кг внутривенно каждые 4 недели в течение четырех циклов с после-

дующим введением дурвалумаба по 10 мг/кг каждые 2 недели в течение 12 месяцев. Пациенты, получавшие монотерапию дурвалумабом и тремелимумабом, могли перейти на комбинированную терапию во время прогрессирования заболевания.

Частота объективных ответов составила 7,4% в группе комбинации дурвалумаба и тремелимумаба, 0% — в группе монотерапии дурвалумабом, 8,3% — в группе лечения только тремелимумабом. Частота выживаемости без прогрессирования через 6 месяцев была 6,1%, 0%, 20% соответственно. Медиана общей выживаемости составила 9,2 месяца, 3,4 месяца и 7,7 месяцев соответственно. Частота общей выживаемости через 12 месяцев была 37%, 4,6% и 22,9%. Частота общей выживаемости через 24 месяца составила 18,5%, 0% и 11,5% соответственно.

Авторами публикации был сделан следующий вывод. Хотя частота ответов при монотерапии дурвалумабом или тремелимумабом, или в комбинации была низкой, комбинированный подход привел к тому, что частота общей выживаемости в течение 12 месяцев составила приблизительно 37%. Лучшее понимание микроокружения опухоли имеет первостепенное значение для перспективного определения того, какие пациенты должны получать комбинированные ингибиторы контрольных точек [45].

На симпозиуме злокачественных новообразований желудка и кишечника ASCO были представлены результаты многоцентрового клинического исследования второй фазы INFINITY.

Применялась комбинация дурвалумаба и тремелимумаба при резектабельном раке желудка и раке пищевода-желудочного перехода с MSI или dMMR. В первую когорту были включены 18 пациентов, которые получили одно введение тремелимумаба 300 мг и

3 курса дурвалумаба в дозе 1500 мг каждые 4 недели перед операцией. 18 пациентов с MSI или dMMR с T2-4 и любой N включили в когорту 1. У двух пациентов был достигнут полный клинико-патологический ответ по данным ФГДС и КТ ОБП. Эти пациенты отказались от проведения радикальной операции. Один пациент отозвал согласие на участие в данном клиническом исследовании. У 1 больного наблюдалось прогрессирование заболевания, а 14 пациентам провели резекцию желудка. Частота полного патоморфоза была 60% (9 пациентов). Частота значительного патоморфоза (менее 10% жизнеспособных клеток) отмечена 80%. Циркулирующая опухолевая ДНК не была обнаружена у всех пациентов с полным патоморфозом. Частота полных патоморфозов при T4 составила 17%, и 89% при T2-3. PD L1 CPS не коррелировали с результатом лечения, ТМВ также не была связана с полным патоморфозом. Нежелательные явления 3 и 4 степени были зарегистрированы у 3 больных, в виде иммуноопосредованных колита, пневмонита и гепатита. Вывод: неоадьюватная химиотерапия в течение 3 месяцев была безопасной с многообещающей эффективностью у пациентов с раком желудка и раком пищевода-желудочного перехода с MSI или dMMR [46].

Заключение

Вышеописанные препараты имеют различные механизмы воздействия на опухолевые клетки. Будем ожидать регистрации новых показаний уже имеющихся препаратов и быстрое получение регистрационных удостоверений на препараты, которые еще применяются в лечении онкологических больных в России. Дальнейшие исследования и накопленный опыт врачей-онкологов поможет лучше оказывать онкологическую помощь нашим пациентам.

Литература

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. — 239 с.
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. — 252 с.
3. Бесова Н.С., Болотина Л.В., Гамаюнов С.В., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. — 2022. — Т. 12, #3s2. — С. 382-400. doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-382-400
4. Al-Batran S.-E., Homann N., Pauligk C., et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): A randomised, phase 2/3 trial // *Lancet*. — 2019. — 393. — P. 1948-1657. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1
5. Joharatnam-Hogan N., Shiu K.K., Khan K. Challenges in the treatment of gastric cancer in the older patient // *Cancer Treat. Rev.* — 2020. — 85. — P. 101980. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.101980
6. Consortium ITP-CAoWG. Pan-cancer analysis of whole genomes // *Nature*. — 2020. — 578. — P. 82-93. doi: 10.1038/s41586-020-1969-6
7. Lih C.J., Harrington R.D., Sims D.J., et al. Analytical validation of the next-generation sequencing assay for a nationwide signal-finding clinical trial: Molecular analysis for therapy choice clinical trial // *J. Mol. Diagn.* — 2017. — 19 (2). — P. 313-327. doi: 10.1016/j.jmoldx.2016.10.007
8. Zehir A., Benayed R., Shah R.H., et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10 000 patients // *Nat. Med.* — 2017. — 23. — P. 703-713. doi: 10.1038/nm.4333
9. Gatalica Z., Xiu J., Swensen J., et al. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions // *Mod. Pathol.* — 2019. — 32. — P. 147-53. doi: 10.1038/s41379-018-0118-3
10. Mauri G., Valtorta E., Cerea G., et al. TRKA expression and NTRK1 gene copy number across solid tumours // *J. Clin. Pathol.* — 2018. — 71. — P. 926-31. doi: 10.1136/jclinpath-2018-205124
11. Chu P., Batson S., Hodgson M. et al. Systematic review of neurotrophic tropomyosin-related kinase inhibition as a tumor-agnostic management strategy // *Future Oncol.* — 2020. — Feb. — 16 (4). — P. 61-74. doi: 10.2217/fon-2019-0534
12. Doebele R.C., Drlon A., Paz-Ares L. et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials // *Lancet Oncol.* — 2019. — 21. — P. 271-282. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6
13. Drlon A., Laetsch T.W., Kummar S. et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children // *N. Engl. J. Med.* — 2018. — 378. — P. 731-739. doi: 10.1056/NEJMoa1714448
14. Li W., Guo L., Liu Y., et al. Potential unreliability of uncommon ALK, ROS1, and RET genomic breakpoints in predicting the efficacy of targeted therapy in NSCLC // *J. Thorac. Oncol.* — 2021. — 16. — P. 404-418. doi: 10.1016/j.jtho.2020.10.156
15. Kohno T., Tabata J., Nakaoku T. REToma: a cancer subtype with a shared driver oncogene // *Carcinogenesis*. — 2020. — 41. — P. 123-129. doi: 10.1093/carcin/bgz184
16. Markham A. Selpercatinib: First approval // *Drugs*. — 2020. — 80 (11). — P. 1119-1124. doi: 10.1007/s40265-020-01343-7
17. Stinchcombe T.E. Current management of RET rearranged non-small cell lung cancer // *Ther. Adv. Med. Oncol.* — 2020. — 12. — 1758835920928634. doi: 10.1177/1758835920928634
18. Rich T.A., Reckamp K.L., Chae Y.K., et al. Analysis of cell-free DNA from 32,989 advanced cancers reveals novel co-occurring activating RET alterations and oncogenic signaling pathway aberrations // *Clin. Cancer Res.* — 2019. — 25. — P. 5832-5842. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4049
19. Li A.Y., McCusker M.G., Russo A., et al. RET fusions in solid tumors // *Cancer Treat Rev.* — 2019. — 81. — P. 101911. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.101911
20. Subbiah V., Wolf J., Konda B. et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial // *Lancet Oncol.* — 2022. — 23. — P. 1261-1273. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00541-1
21. Cohn A.L., Day B.M., Abhyankar S., et al. BRAFV600 mutations in solid tumors, other than metastatic melanoma and papillary thyroid cancer, or multiple myeloma: A screening study // *OncoTargets Ther.* — 2017. — 10. — P. 965-971. doi: 10.2147/OTT.S120440
22. Mendivil A.A., Tung P.K., Bohart R., et al. Dramatic clinical response following dabrafenib and trametinib therapy in a heavily pretreated low grade serous ovarian carcinoma patient with a BRAF V600E mutation // *Gynecol. Oncol. Rep.* — 2018. — 26. — P. 41-44. doi: 10.1016/j.gore.2018.09.002

23. Corcoran R.B., Andr e T., Atreya C.E., et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK inhibition in patients with BRAFV600E — mutant colorectal cancer // *Cancer Discov.* — 2018. — 8. — P. 428-443. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-1226
24. Sen S., Meric-Bernstam F., Hong D.S., et al. Co-occurring genomic alterations and association with progression-free survival in BRAFV600-mutated non-melanoma tumors // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2017. — 109 (10). — P. dx094. doi: 10.1093/jnci/djx094
25. Salama A.K.S., Li S., Macrae E.R. et al. Dabrafenib and trametinib in patients with tumors with BRAF(V600E) mutations: results of the NCI-MATCH Trial Subprotocol H // *J. Clin. Oncol.* — 2020. — 38. — P. 3895-3904. doi: 10.1200/JCO.20.00762
26. Van Cutsem E., Bartolomeo D.M., Smyth E. et al. Trastuzumab deruxtecan in patients in the USA and Europe with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer with disease progression on or after a trastuzumab-containing regimen (DESTINY-Gastric02): primary and updated analyses from a single-arm, phase 2 study // *Lancet Oncol.* — 2023. — 24 (7). — P. 744-756. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00215-2
27. Shitara K., Doi T., Dvorkin M. et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* — 2018. — Nov. — 19 (11). — P. 1437-1448. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30739-3
28. Трякин А.А., Федянин М.Ю., Цуканов А.С., и др. Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии // *Злокачественные опухоли.* — 2019. — 9 (4). — С. 59-69. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69>
29. Haag G.M., Czink E., Ahadova A., et al. Prognostic significance of microsatellite-instability in gastric and gastroesophageal junction cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy // *Int. J. Cancer.* — 2019. — 144. — P. 1697-1703. doi: 10.1002/ijc.32030
30. Choi Y.Y., Bae J.M., An J.Y., et al. Is microsatellite instability a prognostic marker in gastric cancer?: A systematic review with meta-analysis // *J. Surg. Oncol.* — 2014. — 110. — P. 129-135. doi: 10.1002/jso.23618
31. Pietrantonio F., Miceli R., Raimondi A., et al. Individual patient data meta-analysis of the value of microsatellite instability as a biomarker in gastric cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2019. — 37. — P. 3392-3400. doi: 10.1200/JCO.19.01124
32. Le D.T., Durham J.N., Smith K.N., et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade // *Science.* — 2017. — 357. — P. 409-413. doi: 10.1126/science.aan6733
33. Li Z., Wang Y., Ying X., et al. Prognostic and predictive value of mismatch repair deficiency in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma patients receiving neoadjuvant or adjuvant chemotherapy // *J. Surg. Oncol.* — 2021. — 124. — P. 1356-1364. doi: 10.1002/jso.26669
34. Brahmer J.R., Lacchetti C., Schneider B.J., et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline // *J. Clin. Oncol.* — 2018. — 36. — P. 1714-1768. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6385
35. Haag G.M., Czink E., Ahadova A., et al. Prognostic significance of microsatellite-instability in gastric and gastroesophageal junction cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy // *Int. J. Cancer.* — 2019. — 144. — P. 1697-1703. doi: 10.1002/ijc.32030
36. Nie R.C., Chen G.M., Yuan S.Q., et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer patients with mismatch repair deficiency or microsatellite instability: Systematic review and meta-analysis // *Ann. Surg. Oncol.* — 2022. — 29. — P. 2324-2331. doi: 10.1245/s10434-021-11050-6
37. Chalabi M., Fanchi L.F., Dijkstra K.K., et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers // *Nat. Med.* — 2020. — 26. — P. 566-576. doi: 10.1038/s41591-020-0805-8
38. Berton D., Banerjee S.N., Curigliano G. et al. Antitumor activity of dostarlimab in patients with mismatch repair deficient/microsatellite instability-high tumors: A combined analysis of two cohorts in the GARNET study // *J. Clin. Oncol.* — 2021. — 39. — P. 2564-2564. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.2564
39. Lordick F. Chemotherapy for resectable microsatellite instability-high gastric cancer? // *Lancet Oncol.* — 2020. — 21 (2). — P. 203. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30012-7
40. Janjigian Y.Y., Shitara K., Moehler M., et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): A randomised, open-label, phase 3 trial // *Lancet.* — 2021. — 398. — P. 27-40. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2
41. Li Z., Wang Y., Ying X., et al. Prognostic and predictive value of mismatch repair deficiency in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma patients receiving neoadjuvant or adjuvant chemotherapy // *J. Surg. Oncol.* — 2021. — 124. — P. 1356-1364. doi: 10.1002/jso.26669
42. Kwon M., An M., Klempner S.J., et al. Determinants of response and intrinsic resistance to PD-1 blockade in microsatellite instability-high gastric cancer //

- Cancer Discov. — 2021. — 11. — P. 2168-2185.
doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0219
43. Tran-Minh M.-L., Lehmann-Che J., Lambert J., et al. Prevalence and prognosis of microsatellite instability in oesogastric adenocarcinoma, NORDICAP 16-01 // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. — 2021. — 45. — P. 101691. doi: 10.1016/j.clinre.2021.101691
44. André T., Tougeron D., Piessen G. et al. Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study // J. Clin. Oncol. — 2023. — Jan 10. — 41 (2). — P. 255-265. doi: 10.1200/JCO.22.00686
45. Kelly R.J., Lee J., Bang Y.J. et al. Safety and efficacy of durvalumab and tremelimumab alone or in combination in patients with advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma // Clin. Cancer Res. — 2020. — 26. — P. 846-854.
doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2443
46. Pietrantonio F., Raimondi A., Lonardi S. et al. INFINITY: A multicentre, single-arm, multi-cohort, phase II trial of tremelimumab and durvalumab as neoadjuvant treatment of patients with microsatellite instability-high (MSI) resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GAC/GEJAC) // Journal of Clinical Oncology. — 2023. — 41. — P. 358-358.
doi: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.358

© Д.С. Швец, О.И. Каганов, А.Е. Орлов, А.М. Козлов, С.А. Фролов, Н.И. Миколенко, Т.О. Каганова, 2024
УДК 616.348-006.6-089.86 • DOI: 10.32000/2078-1466-2024-2-72-86

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ

Д.С. Швец^{1,2}, О.И. Каганов^{1,2}, А.Е. Орлов^{1,2}, А.М. Козлов^{1,2}, С.А. Фролов^{1,2},
Н.И. Миколенко², Т.О. Каганова¹

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Самара

²ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», г. Самара

ANALYSIS OF FACTORS AFFECTING SURVIVAL IN PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER COMPLICATED BY INTESTINAL OBSTRUCTION

D.S. Shvets^{1,2}, O.I. Kaganov^{1,2}, A.E. Orlov^{1,2}, A.M. Kozlov^{1,2}, S.A. Frolov^{1,2}, N.I. Mikolenko², T.O. Kaganova¹

¹Samara State Medical University, Samara

²Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara

Швец Денис Сергеевич — врач-онколог абдоминального отделения №2 ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер» МЗ РФ

443031, г. Самара, ул. Солнечная, д. 50, тел. +7-906-344-04-36, e-mail: shvetsdenis@rambler.ru, SPIN-код: 3682-5192, ORCID ID: 0009-0000-2934-9933

Shvets Denis S. — oncologist of the abdominal department №2 of the Samara Regional Clinical Oncology Dispensary 50 Solnechnaya Str., Samara, 443031, Russian Federation, tel. +7-906-344-04-36, e-mail: shvetsdenis@rambler.ru, SPIN-code: 3682-5192, ORCID ID: 0009-0000-2934-9933

Реферат. Ежегодно в мире регистрируется более 1 миллиона вновь заболевших колоректальным раком. У 10-15% впервые выявленных больных уже имеются отдаленные метастазы. Наличие кишечной непроходимости диктует необходимость на первом этапе выполнить хирургическое лечение с целью ликвидации данного осложнения, какой объем операции выполнить: сформировать колостому или циторедуктивную R2-резекцию по удалению первичного опухолевого очага?

Цель работы — улучшить результаты лечения больных метастатическим колоректальным раком, осложненного кишечной непроходимостью, путем оптимизации тактики хирургического лечения.

Исследование основано на анализе лечения 202 пациентов метастатическим колоректальным раком, осложненным кишечной непроходимостью. Пациенты были разделены на две группы: в 1 группу вошло 119 пациентов, которым первым этапом лечения выполнено удаление первичного опухолевого очага. Во 2 группу вошло 83 пациента, которым выполнена только паллиативная операция, направленная на ликвидацию кишечной непроходимости без удаления первичной опухоли.

Результаты исследования. Показатель годичной выживаемости в группе 1 составил 37 человек (31,1%), а в группе 2 — 51 (61,4%) пациент. Многофакторный анализ выявил предикторы, влияющие на годичную выживаемость и эффективность лечения: количество внутренних органов, пораженных метастазами, альбумин/глобулиновый коэффициент, лейкоцитарный индекс Кребса, индекс MCV, схема предстоящей таргетной терапии. На основании анализа определены показания к удалению первичной опухоли.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, кишечная непроходимость, нежелательные явления химиотерапии, паллиативная операция, циторедуктивная операция — R2 резекция.

Abstract. Every year, more than 1 million new cases of colorectal cancer are registered around the world. 10-15% of newly diagnosed patients already have distant metastases. The presence of intestinal obstruction dictates the need to perform surgical treatment at the first stage in order to eliminate this complication: what volume of surgery should be performed: to form a colostomy or cytoreductive R2 resection to remove the primary tumor focus?

The goal of the work is to improve the results of treatment of patients with metastatic colorectal cancer complicated by intestinal obstruction by optimizing the tactics of surgical treatment.

The study is based on an analysis of the treatment of 202 patients with metastatic colorectal cancer complicated by intestinal obstruction. The patients were divided into two groups: group 1 included 119 patients in whom the first stage of treatment included removal of the primary tumor focus. Group 2 included 83 patients who underwent only palliative surgery aimed at eliminating intestinal obstruction without removing the primary tumor.

Study results. The one-year survival rate in group 1 was 37 people (31,1%), and in group 2 — 51 (61,4%) patients. Multivariate analysis identified predictors that influence one-year survival and treatment effectiveness: the number of internal organs affected by metastases, albumin/globulin ratio, Krebs leukocyte index, MCV index, and the regimen of upcoming targeted therapy. Based on the analysis, indications for removal of the primary tumor were determined.

Key words: metastatic colorectal cancer, intestinal obstruction, adverse events of chemotherapy, palliative surgery, cytoreductive surgery — R2 resection.

Актуальность

Колоректальный рак (КРР) — одна из наиболее распространенных локализаций в онкологии и составляет около 10% от всей онкопатологии. В 2020 г. ВОЗ зарегистрировала 1,93 миллиона новых случаев КРР по всему миру [1, 2]. Каждый год в Российской Федерации число вновь выявленных пациентов превышает 50 тысяч. Смертность от КРР в мировой онкологической статистике занимает второе место после рака легких. В России данный показатель занимает третье место, уступая раку молочной железы и раку легких [3]. Высокая смертность связана с большим количеством случаев первичного метастатического КРР. У 20-30% пациентов на момент установления диагноза уже имеются отдаленные метастазы. Пациенты метастатическим КРР являются особо сложной группой для выработки тактики лечения и имеют неблагоприятный прогноз средней продолжительности жизни, 48-54% пациентов умирают в течение 1 года жизни после установления диагноза, без проведения специального лечения данный показатель равен 6-8 месяцам [4, 1, 2]. Основным методом лечения данной группы больных является химиотерапия. Согласно современным рекомендациям, при наличии бессимптомной опухоли проводят системное лечение: химиотерапия в сочетании с таргетной терапией с учетом мутационного статуса опухоли [5, 6].

Важно отметить, что помимо онкологической распространенности, у пациентов данной группы часто возникают осложнения/нежелательные явления, связанные с опухолевым процессом, которые могут затруднять проведение системного лечения, усугубляя тем самым неблагоприятный прогноз заболевания. Одно из таких осложнений — кишечная непроходимость, которая наблюдается у 30% пациентов с метастатическим КРР. Наличие кишечной непроходимости требует хирургической ликвидации данного осложнения перед началом проведения системной терапии. Вопрос о необходимом объеме операции — формирование разгрузочной колостомы или выполнение циторедуктивной операции R2-резекции для удаления первичного очага — остается предметом дискуссии [7].

Цель работы — проанализировать факторы, влияющие на годовую выживаемость у пациентов с метастатическим КРР, осложненного кишечной непроходимостью, путем многофакторного анализа с дальнейшей оптимизацией показаний к удалению первичной опухоли.

Материал и методы

На основе опыта ГБУЗ СОКОД в лечении пациентов метастатическим КРР, осложненным кишечной непроходимостью, было про-

проведено исследование, в которое включено 202 пациента метастатическим КРР с наличием кишечной непроходимости. Критериями включения пациентов в исследование были следующие параметры: наличие метастатического КРР, в исследование включены локализации: С18-С19, распространенность опухолевого процесса — IV стадия по системе TNM с наличием нерезектабельных или условно резектабельных метастазов, гистологическая форма опухоли — аденокарцинома толстой кишки (G1-3) и наличие явлений кишечной непроходимости.

Критериями исключения из исследования были следующие состояния: бессимптомная опухоль толстой кишки, наличие клинической картины кровотечения из первичной опухоли толстой кишки, распадающаяся опухоль толстой кишки и инкурабельное состояние пациента: ECOG выше 2.

Нами проведена оценка факторов, влияющих на годовую летальность у пациентов с метастатическим КРР, осложненным кишечной непроходимостью. Годичная летальность была переведена в бинарную переменную (так как пациентов, вышедших из исследования, не было): пациент умер в течение 12 месяцев с момента оперативного лечения (1) — 88 (43,6%), пациент жив в течение 12 месяцев с момента оперативного лечения (0) — 114 (56,5%). В качестве предикторов анализировались возраст, пол, клиническая стадия по системе TNM, степень дифференцировки первичной опухоли (G1-G3), локализация первичной опухоли (С18-С19), учитывались локализация метастазов и количество органов, пораженных метастазами, генетическое исследование опухоли для определения мутационного статуса генов KRAS/NRAS, а также определение значений лабораторных маркеров, отражающих наличие осложнений помимо кишечной непроходимости имеющих на момент постановки первичного диагноза: параметры общего анализа крови: средний объем эритроцита (индекс MCV), лейкоцитарный

индекс Кребса (отношение всей суммы процентного содержания нейтрофилов к такому же количеству лимфоцитов), биохимическое исследование крови, альбумин/глобулиновый индекс (отношение количества альбуминов к количеству глобулинов в плазме крови человека).

По объему выполненного оперативного лечения пациенты были разделены на две группы исследования. В первую группу исторического контроля вошли 119 пациентов, которым на первом этапе была выполнена циторедуктивная операция — R2 резекция по удалению первичного очага и ликвидации кишечной непроходимости без хирургического воздействия на метастатические очаги (согласно практическим рекомендациям RUSSCO по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения действовавшим до 2018 г.). Во вторую группу вошли 83 пациента, которым была выполнена паллиативная операция: формирование колостомы или формирование обходного анастомоза, с целью ликвидации кишечной непроходимости без удаления первичной опухоли.

Статистический анализ: обработку результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 10.0, SPSS 13. Количественные данные описаны параметрами дискриптивной статистики для выборок с нормальным распределением: среднее (M) и стандартное отклонение (δ), с ненормальным распределением: медиана (Me), а в качестве интервальной оценки — верхний (Q1) и нижний (Q3) квартили (несоответствие нормальному распределению определено методом Шапиро — Уилка). Качественные переменные приведены в абсолютных числах и процентах, сравнение в группах выполнено с применением критерия Хи-квадрат, при необходимости с поправкой Йетса.

Для оценки риска годичной летальности применялась сначала однофакторная бинарная логистическая регрессия, затем предикторы с уровнем значимости менее 0,1

были включены в многофакторную бинарную логистическую регрессию с применением метода пошагового исключения предикторов по алгоритму Вальда. По результатам моделирования в работе представлены экспоненциальные коэффициенты регрессии и их 95%-ные доверительные интервалы (95% ДИ). Их трактовали как отношения шансов (ОШ), при этом значение больше 1 показывает, что данный фактор увеличивает риск моделируемого события, а меньше 1 — что уменьшает данный риск и играет протективную роль. Оценку качества прогнозирования проводили по статистической значимости предикторов, вошедших в модель, по показателям чувствительности и специфичности. Создание алгоритма выбора оптимального метода хирургического лечения выполнено с помощью метода построения деревьев решений CHAID (Chi square automatic interaction detection). Метод CHAID основан на проверке гипотезы о независимости двух переменных по критерию χ^2 [25]. Построение выполнялось средствами пакета программ SPSS 13 на основании данных обучающей выборки численностью 202 наблюдения. Уровень значимости α принимался менее 0,05.

Группы были сопоставимы по возрасту: первая группа — $62,5 \pm 11,6$ лет и вторая группа — $62,4 \pm 10,3$ лет ($T=0,057$; $p=0,954$) и полу: первая группа — мужчин 69 (57,9%) и женщин 50 (42,0%); вторая группа — 43 (51,8%) и 40 (48,2%) ($\chi^2=0,755$; $p=0,385$). Основные характеристики групп представлены в таблице 1.

Распределение по локализации первичного очага в группах значимо не различалось, данные представлены в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что преобладало поражение левых отделов в обеих группах: 99 и 72 пациента (83,2% и 86,7%, $\chi^2=0,475$; $df=1$; $p=0,491$).

В обеих группах пациентов наблюдалось как изолированное метастатическое поражение одного органа, так и сочетанное поражение двух и более органов. У больных первой группы изолированное поражение одного органа было выявлено у 86 (72,3%) пациентов, в то время как у больных второй группы этот показатель составлял 54 (65,1%) пациента ($\chi^2=1,194$; $df=1$; $p=0,274$). Распределение по локализации метастазов в группах представлено в таблице 3.

Таблица 1. Распределение по стадиям TNM и степени дифференцировки опухолей
Table 1. Distribution by TNM stage and degree of tumor differentiation

Показатель	1 группа (n=119) Абс. (%)	2 группа (n=83) Абс. (%)	Примечание
T2	4 (3,4)	4 (4,8)	$\chi^2=4,325$; $df=2$; $p=0,115$
T3	28 (23,5)	10 (12,0)	
T4	87 (73,1)	69 (83,1)	
N0	91 (76,5)	61 (73,5)	$\chi^2=0,455$; $df=2$; $p=0,796$
N1	20 (16,8)	17 (20,5)	
N2	8 (6,7)	5 (6,0)	
G1	27 (22,7)	9 (10,8)	$\chi^2=4,698$; $df=2$; $p=0,095$
G2	74 (62,2)	59 (71,1)	
G3	18 (15,1)	15 (18,2)	

Таблица 2. Локализация первичной опухоли в группах
Table 2. Localization of the primary tumor in groups

Локализация первичной опухоли	1 группа (n=119) Абс. (%)	2 группа (n=83) Абс. (%)	Примечание
C19/C20	44 (36,9)	32 (26,8)	$\chi^2=0,052$; $df=1$; $p=0,820$
C18.7	33 (27,7)	19 (22,9)	$\chi^2=0,599$; $df=1$; $p=0,439$
C18.6	14 (11,8)	8 (9,6)	$\chi^2=0,228$; $df=1$; $p=0,633$
C18.0	8 (6,7)	4 (4,8)	$\chi^2=0,317$; $df=1$; $p=0,573$
C18.4	3 (2,5)	3 (3,6)	$\chi^2=0,203$; $df=1$; $p=0,652$
C18.5	8 (6,7)	13 (15,7)	$\chi^2=4,195$; $df=1$; $p=0,041$
C18.3	3 (2,5)	2 (2,4)	$\chi^2=0,003$; $df=1$; $p=0,960$
C18.2	6 (5,0)	2 (2,4)	$\chi^2=0,891$; $df=1$; $p=0,345$

Таблица 3. Распределение локализации метастазов в группах
Table 3. Distribution of localization of metastases in groups

Локализация метастазов	1 группа (n=119) Абс. (%)	2 группа (n=83) Абс. (%)	Примечание
Печень	95 (79,8)	67 (80,7)	$\chi^2=0,024$; $df=1$; $p=0,876$
Легкие	9 (7,6)	7 (8,4)	$\chi^2=0,051$; $df=1$; $p=0,822$
Забрюшинные лимфатические узлы	28 (23,5)	22 (26,5)	$\chi^2=0,233$; $df=1$; $p=0,630$
Яичники	11 (9,2)	4 (4,8)	$\chi^2=1,392$; $df=1$; $p=0,238$
Брюшина (P1-P2)	22 (20,8)	20 (24,1)	$\chi^2=0,934$; $df=1$; $p=0,334$

По распределению метастазов значимых различий получено не было, наиболее часто у пациентов обеих групп метастазами поражались печень, на втором месте забрюшинные лимфатические узлы и брюшина.

Результаты исследования

Частота послеоперационных осложнений в группе 1 составила 37 пациентов (31,1%), что было значимо выше, чем в группе 2 15 (18,1%) пациентов ($\chi^2=4,336$; $df=1$; $p=0,037$), что представлено в таблице 4.

Таблица 4. Частота послеоперационных осложнений в группах
Table 4. Frequency of postoperative complications in groups

Осложнение	1 группа (n=119) Абс. (%)	2 группа (n=83) Абс. (%)	Примечание
Некроз кишки формирующей колостому	7 (5,9)	2 (2,4)	$\chi^2=1,385; df=1; p=0,239$
Несостоятельность анастомоза	5 (4,2)	1 (1,2)	$\chi^2=1,524; df=1; p=0,217$
Кровотечение из распадающейся опухоли	0	1 (1,2)	$\chi^2=1,441; df=1; p=0,230$
Инфекционно-воспалительные осложнения	7 (5,9)	3 (3,6)	$\chi^2=0,534; df=1; p=0,465$
Перфорация опухоли	0	2 (2,4)	$\chi^2=2,896; df=1; p=0,089$
Обострение хронической соматической патологии	10 (8,4)	3 (3,6)	$\chi^2=1,862; df=1; p=0,172$
ТЭЛА	8 (6,7)	3 (3,6)	$\chi^2=0,917; df=1; p=0,338$

Таблица 5. Параметры послеоперационного течения у пациентов в группах
Table 5. Parameters of postoperative course in patients in groups

Показатель	1 группа (n=119) Ме (Q1; Q3)	2 группа (n=83) Ме (Q1; Q3)	Примечание
Интраоперационная кровопотеря	150,0±20	80,0±20	$Z=11,249; p=0,000$
Койко-день	20,0±2	12±2	$Z=-0,382; p=0,702$

Наиболее частыми осложнениями в группе 1 были обострение хронической соматической патологии, ТЭЛА, инфекционно-воспалительные осложнения и некроз, для группы 2 — кровотечения и перфорация. Данные представлены в таблице 5.

Послеоперационные осложнения повлияли на сроки начала проведения химиотерапии. В первой группе у больных с выполненной циторедуктивной операцией по удалению первичного очага средний показатель начала химиотерапии после хирургического лечения был равен 44,0 (29,0; 59,0) суткам. Во второй группе больных, которым была сформирована колостома, этот показатель был равен 30,0 (29,0; 31,0) суткам ($Z=2,732; p=0,006$).

Годичная летальность в группе 1 составила 37 человек (31,1%), а в группе 2 — 51 (61,4%) пациент ($\chi^2=18,323, df=1; p=0,000$). Для оценки значимости факторов, влияющих на годовую летальность, были построены однофакторные уравнения логистической регрессии, в таблице 6 и 7 представлены только предикторы, значимо влияющие на годовую летальность.

На основании значимых предикторов, выявленных в результате однофакторного анализа, была построена многофакторная модель логистической регрессии с пошаговым исключением по методу Вальда. Данные представлены в таблице 8.

Таблица 6. Однофакторный анализ значимых предикторов, влияющих на годовую летальность у пациентов с метастатическим КРР, осложненным кишечной непроходимостью (качественные признаки)

Table 6. Univariate analysis of significant predictors affecting 1-year mortality in patients with metastatic colorectal cancer complicated by intestinal obstruction (qualitative features)

Признак	Живы(n=114)	Умерли (n=88)	Отношение шансов (OR)	95 % ДИ	p
	N (%)	N (%)			
N1	8 (7,0)	29 (32,9)	8,09	3,44-19,04	p=0,000
N2	1 (0,8)	12 (13,6)	26,81	3,38-212,19	p=0,002
Перитонеальный канцероматоз	2 (1,8)	40 (45,5)	46,67	10,84-200,91	p=0,000
Метастазы в лимфоузлы забрюшинного пространства	9 (7,9)	41 (46,6)	10,18	4,58-22,63	p=0,000
Поражение метастазами более 1 органа	113 (99,1)	62 (70,4)	271,85	36,02-2051,6	p=0,000
Правые отделы локализации первичного очага	12 (10,5)	19 (21,6)	2,34	1,07-5,13	p=0,034
Послеоперационные осложнения					
Послеоперационные осложнения	8 (7,0)	44 (50,0)	13,25	5,78-30,43	p=0,000
Некроз кишки формирующей колостомы	2 (1,8)	7 (8,0)	4,84	0,98-23,90	p=0,053
Соматические осложнения	1 (0,9)	12 (13,6)	17,842	2,27-140,07	p=0,006
Вид оперативного вмешательства (циторедуктивная R2-резекция)	37 (42,0)	82 (71,9)	0,283	0,16-0,510	p=0,000
Вид лечения (ингибитор ангиогенеза)	22 (19,3)	26 (29,5)	1,75	0,91-3,37	p=0,092
MSI/BRAF	4 (3,5)	9 (10,2)	3,13	0,93-10,53	p=0,065

Из таблицы 8 видно, что наиболее значимыми предикторами летальности в течение года после оперативного вмешательства являлись: повышение ЛИИ (увеличение на одну единицу приводило к увеличению вероятности смерти в течение первого года приблизительно в 70 раз), снижение АГИ (снижение на одну единицу приводило к увеличению вероятности смерти на 0,4%) и снижение MCV (снижение на одну единицу приводило к увеличению вероятности смерти на 72,8%), а также поражение метас-

тазами более 1 органа и увеличение частоты послеоперационных осложнений значительно увеличивали вероятность смерти в течение первого года. Что касается метода оперативного лечения, формирование колостомы без удаления первичного очага также увеличивало вероятность смерти в течение 1 года (в 1272 раза). С целью дальнейшей оценки факторов, влияющих на выживаемость пациентов, в зависимости от объема оперативного вмешательства нами были построены деревья решений CHAID.

Таблица 7. Однофакторный анализ значимых предикторов, влияющих на годовичную летальность у пациентов с метастатическим КРР, осложненным кишечной непроходимостью (количественные признаки)

Table 7. Univariate analysis of significant predictors affecting 1-year mortality in patients with metastatic colorectal cancer complicated by intestinal obstruction (quantitative characteristics)

Признак	Живы (n=114)	Умерли (n=88)	Exp β	95% ДИ Exp β	p
	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)			
ЛИИ	1,9 (1,4; 2,0)	2,0 (2,0; 4,0)	5,80	3,09-10,93	p=0,000
Нейтрофилы	59,0 (56,0; 64,0)	64,0 (56,0; 77,5)	1,06	1,03-1,09	p=0,000
Лейкоциты	10,0 (9,0; 2,0)	11,0 (8,4; 12,0)	0,978	0,952-1,003	p=0,087
Лимфоциты	32,3 (29,0; 41,0)	26,5 (19,5; 32,0)	0,88	0,84-0,92	p=0,000
Гемоглобин	125,5 (120,0; 135,0)	123,0 (119,0; 133,0)	0,98	0,96-1,00	p=0,071
Эритроциты	3,1 (3,0; 4,0)	3,2 (3,0; 4,0)	0,62	0,39-0,97	p=0,037
MCV	86,0 (83,0; 91,0)	85,5 (80,5; 89,0)	0,95	0,91-1,00	p=0,051
АГИ	2,6 (2,0; 3,0)	2,0 (1,3; 2,6)	0,20	0,12-0,34	p=0,000
Отсрочка химиотерапии (сутки)	30 (29; 31)	31 (29; 60)	1,08	1,05-1,11	p=0,000

Таблица 8. Многофакторный анализ переменных, ассоциированных с годовичной летальностью у пациентов с метастатическим КРР, осложненным кишечной непроходимостью

Table 8. Multivariate analysis of variables associated with 1-year mortality in patients with metastatic colorectal cancer complicated by intestinal obstruction

Признак	Exp β	Нижний 95% ДИ	Верхний 95% ДИ	Стат. Вальда	Уров. p
Циторедуктивная R2-резекция	1272,996	10,493	154439,908	8,527	p=0,003
ЛИИ	70,850	5,570	901,239	10,781	p=0,001
Послеоперационные осложнения	21789,864	1,430	331978600,454	4,132	p=0,042
Ингибитор ангиогенеза	811,088	10,430	63075,380	9,093	p=0,003
АГИ	0,004	0,000	0,223	7,284	p=0,007
MCV	0,728	0,577	0,918	7,167	p=0,007
Отсрочка химиотерапии (сутки)	1,473	1,086	2,000	6,183	p=0,013
Поражение метастазами более 1 органа	428064,613	55,466	3303636022,944	8,061	p=0,005

Таблица 9. Сводные показатели дерева решений
Table 9. Summary of decision tree indicators

Спецификации	Метод построения	CHAID
	Зависимая переменная	Годичная смертность
	Независимые переменные	Кол-во метастазов, ИА, MCV, ЛИИ, АГИ, группы
	Проверка	Нет
	Максимальное количество уровней	6
	Минимальное количество наблюдений в родительском узле	4
	Минимальное количество наблюдений в дочернем узле	2
Результаты	Включены независимые переменные	Группы, ЛИИ, кол-во метастазов, ИА, MCV, АГИ
	Число узлов	15
	Число конечных узлов	8
	Глубина	5

В результате построения деревьев решения с помощью модуля CHAID были выявлены следующие особенности (табл. 10).

На основании древовидной таблицы построена блок-схема (рис. 1), представляющая собой алгоритм принятия решения, отражающий иерархические взаимосвязи и закономерности, о выборе оперативного вмешательства: циторедуктивная операция или колостомия без удаления первичного очага. Блок-схема состоит из узлов принятия решений, соединенных ребрами — рисунок 1.

При построении деревьев решений мы получаем понятный алгоритм принятия решения для клинического врача. Оценка качества прогноза производилась показателями чувствительности и специфичности, в котором тестировались возможные точки разделения вероятности исхода, частота ошибочного прогноза составила $1,0 \pm 0,7\%$.

Прогнозирование осуществляли следующим образом: 1. Левая ветвь: выполнение

колостомы, в этом случае основным фактором, влияющим на годовую летальность, являлся уровень ЛИИ выше 2,4. Для пациентов данной группы выполнение колостомы было связано с увеличением количества перфорация опухоли с последующим развитием гнойно-септических осложнений на фоне системного лечения, что связано с уже имеющимся параканкротическим воспалением.

При нормальном ЛИИ алгоритм учитывал локализацию метастазов (поражение более одного органа) — такие пациенты также относились к высокой группе риска смерти в течение года после оперативного лечения. В дальнейшем выполнялась оценка выраженности скрытой анемии, а именно показателя MCV, при его снижении менее 80 (что свидетельствует о явлениях анемии даже при относительно нормальных других показателях красной крови) применение ингибиторов ангиогенеза противопоказано.

Таблица 10. Древовидная таблица
Table 10. Tree table

Узел	Живы		Умерли		Всего		Предказанная категория	Родительский узел	Первичная независимая переменная					
	%	N	%	N	N	%			Переменная	Знач. ^а	Chi ²	ст.св.	Значення розподілу	
0	56,4	114	43,6	88	202	100,0	0							
1	38,6	32	61,4	51	83	41,1	1	0	Колостомия	0,000	18,323	1	0	
2	68,9	82	31,1	37	119	58,9	0	0	Циторедуктивная R2 резекция	0,000	18,323	1	1	
3	66,0	31	34,0	16	47	23,3	0	1	ЛИИ	0,000	34,349	1	≤2,4	
4	2,8	1	97,2	35	36	17,8	1	1	ЛИИ	0,000	34,349	1	>2,4	
5	95,3	82	4,7	4	86	42,6	0	2	Один орган поражен метастазами	0,000	101,199	1	0	
6	0,0	0	100,0	33	33	16,3	1	2	Более одного органа поражено метастазами	0,000	101,199	1	1	
7	83,8	31	16,2	6	37	18,3	0	3	Один орган, пораженный метастазами	0,000	24,611	1	0	
8	0,0	0	100,0	10	10	5,0	1	3	Более одного органа поражено метаст.	0,000	24,611	1	1	
9	0,0	0	100,0	4	4	2,0	1	5	АГИ	0,000	86,000	1	≤1,6	
10	100,0	82	0,0	0	82	40,6	0	5	АГИ	0,000	86,000	1	>1,6	
11	37,5	3	62,5	5	8	4,0	1	7	Ингибитор ангиогенеза	0,000	16,093	1	1	
12	96,6	28	3,4	1	29	14,4	0	7	Блокатор эпителиального фактора роста	0,000	16,093	1	0	
13	0,0	0	100,0	5	5	2,5	1	11	MSV	0,014	8,000	1	≤80,0	
14	100,0	3	0,0	0	3	1,5	0	11	MSV	0,014	8,000	1	>80,0	

Примечание: метод построения: CHAID; зависимая переменная: годовичная летальность;^а — скорректировано по Bonferroni
Note: construction method: CHAID; dependent variable: annual mortality;^a — adjusted by Bonferroni

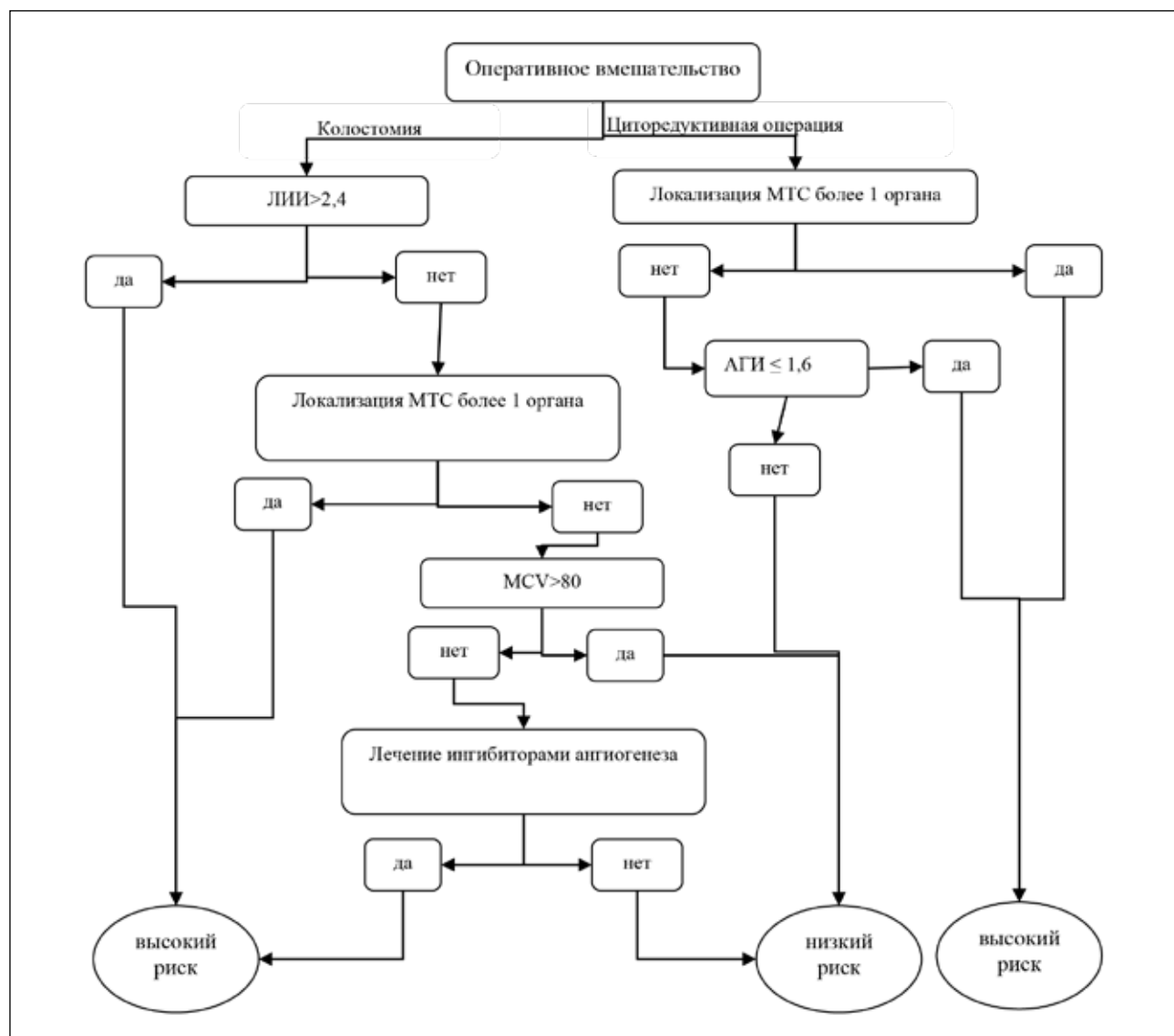


Рис. 1. Блок-схема принятия решений
Fig. 1. Decision making flowchart

Таблица 11. Классифицирующая способность дерева решений
Table 11. Classifying ability of decision tree

Наблюдаемые	Предсказанные		
	Живы	Умерли	Процент правильных
Живы	113	1	99,1%
Умерли	1	87	98,9%
Общая процентная доля	56,4%	43,6%	99,0%

2. Правая ветвь: выполнение циторедуктивной операции. В данной ситуации определяющим фактором является локализацию метастазов (поражение более одного органа) — такие пациенты также относились к высокой группе риска смерти в течение года после оперативного лечения, как и в группе со сформированной колостомой. Соответственно нет необходимости выполнения более объемного оперативного вмешательства, ассоциированного с большей частотой послеоперационных осложнений и соответственно отсрочкой химиотерапии, в данной ситуации операцией выбора будет колостомия. Снижение АГИ менее 1,6 свидетельствует о выраженной белковой недостаточности и соответственно ведет к снижению возможностей химиотерапии и таким пациентам будет более оптимально формирование колостомы без удаления первичного очага. АГИ выше 1,6 и выявленные МТС в одном органе (не брюшина и не ЛУ учитываемые данные логистической регрессии) будет предпочтительно для выполнения циторедуктивной операции с удалением первичного очага, также высокий ЛИИ является фактором риска годичной летальности в группе 2, но не влияет на летальность в группе 1, что свидетельствует о необходимости удаления первичного очага в данной категории пациентов.

Обсуждение

Из ежегодных отчетов Всемирной организации здравоохранения следует, что КРР из года в год прочно занимает одну из лидирующих позиций в структуре заболеваемости и смертности [2]. По данным А.Д. Каприна, в Российской Федерации КРР по показателям заболеваемости и смертности стабильно занимает третье место, уступая раку молочной железы и раку легких [3]. В Самарской области показатели заболеваемости и смертности коррелируют с общими показателями Российской Федерации. Высокий процент смертности обусловлен

большим количеством первичного метастатического КРР. В мировой статистике процент первичного метастатического КРР составляет от 17-32%, по данным В.А. Алиева и А.Д. Каприна в РФ первичный метастатический КРР выявляется у 20-30% больных КРР, уже имеются отдаленные метастазы [3, 4]. Больные метастатическим КРР являются одной из самых сложных групп для выработки тактики лечения и имеют неблагоприятный отдаленный прогноз. Согласно ранним практическим рекомендациям RUSSCO действовавшим до 2018 года, перед началом химиотерапии рекомендовалось выполнить циторедуктивную операцию по удалению первичного очага. Тактика удаления первичного опухолевого очага до начала системного лечения в клинической онкологии существовала долгие годы. По мнению Ю.А. Барсукова, Л.А. Вашакмадзе — циторедуктивные операции направлены на уменьшение объема опухолевой ткани, таким образом, улучшают эффективность проводимой химиотерапии [21, 22]. Однако возникшие послеоперационные осложнения после выполненных циторедуктивных операций по удалению первичного очага, встречаются чаще и значительно увеличивают сроки начала лекарственного лечения, а в ряде случаев даже делают дальнейшее лечение невозможным. Это объясняется объемом оперативного вмешательства и техническими трудностями при выполнении операции. По нашим данным, в группе с выполненными циторедуктивными операциями количество послеоперационных осложнений было больше и составило 29,8%, против 9,6% в группе с не удаленной первичной опухолью, что впоследствии приводило к отсрочке начала химиотерапии. В первой группе средний показатель начала проведения химиотерапии после оперативного лечения составил 44,0 дня, тогда как во второй группе этот показатель равнялся 30,0 дней ($Z=2,732$; $p=0,006$), что соответственно влияло на эффективность лечения.

В последующем проведены ряд международных рандомизированных исследований, в 2016, 2019 и 2020 гг. окончены исследования: Ghina multicenter — Китай, JCOG1007 — Япония и PTR Trial — Южная Корея. Выводы данных исследований: при бессимптомном течении первичной опухоли циторедуктивные операции по удалению первичной опухоли не улучшают 1, 2, 3 и 5-летнюю выживаемость больных метастатическим КРР. В настоящее время в процессе набора пациентов еще 4 европейских исследования (SYNCRONOUS — Германия, CAIRO4 — Нидерланды, CCRc-IV — Испания и CLIMAT — Франция), по данным опубликованного промежуточного анализа вышеперечисленных исследований, также не прослеживается связь с улучшением выживаемости с циторедуктивной операцией по удалению первичного опухолевого очага. После чего рекомендации были изменены, с 2018 года действуют рекомендации и по настоящее время вопрос об удалении первичного опухолевого очага решается индивидуально с учетом риска развития, связанных с ней осложнений. Наличие осложненной первичной опухоли диктует необходимость в удалении первичной опухоли.

Также на отдаленные результаты значительно влияют осложнения/нежелательные явления на фоне проведения системного лечения. По данным Европейской ассоциации онкологов, нежелательные явления на фоне поведения химиотерапии наблюдаются у более 50% пациентов. R.L. Siegel отмечает, что степень их проявления зависит от применяемой схемы терапии, дозировок, распространенности опухолевого процесса и индивидуальных факторов, то есть наличия или отсутствия уже имеющихся, но клинически не проявляющихся осложнений [1]. По данным С.С. Попова, наблюдаются следующие нежелательные явления химиотерапии: кровотечение из распадающейся опухоли, перфорации опухоли с последующим развитием септических осложнений [5]. Все выше-

перечисленные осложнения связаны с наличием не удаленной первичной опухоли.

В наших наблюдениях количество нежелательных явлений в группе с не удаленным первичным очагом превысило европейский показатель в 50% и составило 68,2%, тогда как в группе с удаленным первичным очагом этот показатель равнялся 33,3%. По нашему мнению, это связано с наличием субклинических осложнений первичной опухоли, существовавших до начала системного лечения. Своевременное выявление имеющих осложнений первичной опухоли до начала поведения химиотерапии с последующей их хирургической ликвидацией улучшает отдаленные результаты. По нашему мнению, годовая летальность больных метастатическим КРР напрямую связана нежелательными явлениями на фоне проведения системного лечения. Возникающие осложнения по полученным нами данным заставляли: редуцировать дозу вводимых препаратов, временно прервать проводимое лечение или вовсе отказаться от продолжения системного лечения, что в свою очередь значительно ухудшало прогноз течения заболевания.

На основе проведенного исследования нами выявлены маркеры существующих осложнений и предложена тактика хирургического лечения, позволяющая минимизировать возникновение нежелательных явлений на фоне проведения системного лечения и соответственно улучшить выживаемость у пациентов с метастатическим КРР.

Заключение

Своевременное выявление наличия имеющих осложнений и возможных их сочетаний, в том числе и субклинических, является важной составляющей индивидуального подхода выработки тактики лечения больных метастатическим КРР. Предложенный алгоритм, на основании лабораторных маркеров, позволяет своевременно выявить наличие существующих осложнений и опре-

делить показания для своевременной их коррекции до начала системного лечения путем удаления первичного опухолевого очага.

Источник финансирования

Исследование и публикация выполнены при поддержке ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер» (г. Самара, Россия).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Siegel R.L., Miller K.D., Sauer A.G., et al. Colorectal cancer statistics 2020 // *CA: a Cancer Journal for Clinicians*. — 2020. — 05 march. — 70. — P. 145-164.
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020 GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA: a Cancer Journal for Clinicians*. — 2020. — Nov. — 68 (6). — P. 394-424.
3. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. — 252 с.
4. Алиев В.А., Мамедли Ю.А., Барсуков З.А., и др. Метастатический колоректальный рак. Эволюция лечебных подходов: взгляд хирурга онколога // *Тазовая хирургия и онкология*. — 2021. — Т. 11, №1. — С. 42-58.
5. Попов С.С., Шведова В.Г., Бредихина Т.А., и др. Персонализированная медицина при онкологических, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях: анализ медикаментозного лечения и значение биомаркеров // *Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация*. — 2021. — №4. — С. 132-141.
6. Wittekind C., Compton C., Quirke P. et al. A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status // *Cancer*. — 2009. — 115 (15). — P. 3483-3488.
7. Затевахин И.И., Магомедова Э.Г., Пашков Д.И. Рак толстой кишки, осложненный обтурационной кишечной непроходимостью // *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. — 2010. — №2. — С. 30-34.
8. Гаязова А.Ф., Нагибин С.И., Клещевникова Т.М., и др. Значение опухолевых маркеров в диагностике предраковых заболеваний толстого кишечника на этапе амбулаторно-поликлинической помощи // *Медицинская наука и образование Урала*. — 2018. — №1. — С. 131-135.
9. Козлов А.М. Оптимизация циторедуктивного хирургического лечения больных колоректальным раком с синхронными множественными билобарными метастазами в печень // *Онкологический вестник Поволжья*. — 2017. — С. 6-11.
10. Крашенков О.П., Иваников И.О., Константинова Ю.С., и др. Современные подходы к организации онкологической помощи больным колоректальным раком // *Доказательная гастроэнтерология*. — 2021. — 10 (1). — С. 17-29.
11. Имянитов Е.Н. Фундаментальная онкология в 2020 году: обзор наиболее интересных открытий // *Практическая онкология*. — 2021. — Т. 22, №1. — С. 1-9.
12. Майстренко Н.А., Хватов А.А., Сазонов А.А., Оточкин В.В. Одномоментные комбинированные операции у больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печени // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2015. — Т. 20, №2. — С. 66-72.
13. Мерабишвили В.М., Беляева А.М., Щербакова А.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России. Заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных // *Экспресс-информация. Выпуск пятый*. — СПб, 2020.
14. Насырtdинов Т.С. Предсказательные биомаркеры при колоректальном раке // *Вестник КазНМУ*. — 2019. — №2. — С. 6-9.
15. Маркина И.Г., Тулицын Н.Н., Михайлова И.Н., Демидов Л.В. Гематогенное метастазирование опухолей: ключевые моменты и эволюционные парадигмы // *Иммунология гемопоеза*. — 2018. — Т. 16, №1. — С. 109-132.
16. Осомбаев М.Ш., Джекшенов М.Д., Сатыбалдиев О.А., и др. Эпидемиология колоректального рака // *Научное обозрение. Медицинские науки*. — 2021. — №1. — С. 37-42.
17. Самородская И.В., Семенов В.Ю. Смертность населения от злокачественных новообразований в Москве и Санкт-Петербурге в 2015 и 2018 годах // *Современная онкология*. — 2020. — Т. 22, №3. — С. 79-84.
18. Сидоров Д.В., Троицкий А.А., Ложкин М.В. Непосредственные и отдаленные результаты тотальной мезоректумэктомии при раке прямой кишки. Одноцентровое проспективное исследование // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. — 2021. — Т. 10, №1. — С. 5-11.
19. Jovine E., Biolchini F., Talarico F. et al. Major hepatectomy in patients with synchronous colorectal liver metastases: whether or not a contraindication

- to simultaneous colorectal and liver resection? // *Colorectal Dis.* — 2007. — 43. — P. 72-83.
20. Quireze Junior C., Machado Santana Brasil A., Morais L.K. et al. Metachronous colorectal liver metastases has better prognosis — is it true? // *Arq Gastroenterol.* — 2018. — P. 258-263.
21. Барсуков Ю.А., Алиев В.А., Черкес В.Л., и др. Циторедуктивные операции при метастатическом колоректальном раке // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* — 2007. — Т. 18, №3. — С. 15-18.
22. Вашакмадзе Л.А., Трахтенберг А.Х., Хомяков В.М., и др. Циторедуктивная хирургия при колоректальном раке с отдаленными метастазами. — М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2008. — С. 3-17.
23. Руководство по клинической практике ESMO 2016.

© © Р.Н. Сафин, И.Р. Сафин, Р.Ш. Хасанов, А.Ю. Родионова, Р.М. МаксUTOва, А.Р. Амирова, 2024
УДК 616-006.6-085-035.1:616.71-006-06-039.71 • DOI: 10.32000/2078-1466-2024-2-87-102

РОЛЬ ОСТЕОМОДИФИЦИРУЮЩИХ АГЕНТОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ СКЕЛЕТНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Р.Н. Сафин¹, И.Р. Сафин^{1,2}, Р.Ш. Хасанов², А.Ю. Родионова¹, Р.М. МаксUTOва¹, А.Р. Амирова³

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала», г. Казань

²Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Казань

³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Казань

THE ROLE OF OSTEOMODIFYING AGENTS IN THE PREVENTION OF SKELETAL COMPLICATIONS IN THE COMBINED TREATMENT OF MALIGNANT NEOPLASMS (LITERATURE REVIEW)

R.N. Safin¹, I.R. Safin^{1,2}, R.Sh. Khasanov², A.Yu. Rodionova¹, R.M. Maksutova¹, A.R. Amirova³

¹Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after prof. M.Z. Sigal, Kazan

²Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan

³Kazan State Medical University, Kazan

Сафин Рустем Нурисламович — врач-онколог, заведующий отделением химиотерапии №1 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала» 420029, г. Казань, Сибирский тракт, д. 29, тел. +7-917-272-79-93, e-mail: rustem1408@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-0585-7727
Safin Rustem N. — oncologist, head of chemotherapy department №1 of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after prof. M.Z. Sigal 29 Sibirskiy Trakt, Kazan, 420029, Russian Federation, tel. +7-917-272-79-93, e-mail: rustem1408@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-0585-7727

Реферат. В настоящее время, в лечении злокачественных новообразований приоритетным считается персонализированный подход. Комбинация различных методов лечения (хирургия, лекарственная противоопухолевая терапия, лучевая терапия) позволяет значительно улучшить выживаемость пациентов и обеспечить им оптимальное качество жизни. Однако, в связи с особенностями течения опухолевого процесса и/или действием лекарственных препаратов, у онкологических пациентов нередко развивается патология костной ткани. К таким состояниям относятся остеопороз, метастатическое поражение костей, поражение костей при множественной миеломе. По данным литературы потеря костной массы отмечается у 70% всех пациентов, погибающих от злокачественных новообразований. Метастазы в кости определяются у 40% онкологических больных. Наиболее часто причиной поражения скелета становится прогрессирование рака молочной железы, рака предстательной железы, рака почки, рака легкого, остеодеструктивный процесс при множественной миеломе достигает 95%. В 5-30% случаев метастазы в кости осложняются патологическим переломом. Развивающиеся на фоне остеопороза и опухолевой деструкции костной ткани скелетные осложнения не позволяют продолжать специализированное противоопухолевое лечение и значительно ухудшают прогноз онкологического заболевания. Учитывая данное обстоятельство, важной задачей сопроводительной терапии в лечении злокачественных новообразований является коррекция состояния костной ткани, которая обеспечит профилактику развития скелетных осложнений и контроль над болевым синдромом. С данной целью широко применяются остеомодифицирующие агенты (ОМА), включающие в себя два класса препаратов — бисфосфонаты и моноклональные антитела (деносумаб). Показания к применению, противопоказания, особенности и формы введения ОМА отличаются, в связи с чем выбор препарата осуществляется персонализированно. Общей чертой всех ОМА является то, что их эффективность в предотвращении скелетных осложнений подтверждена многочисленными клиническими исследованиями.

Ключевые слова: остеопороз, метастазы в кости, множественная миелома, скелетные осложнения, остеомодифицирующие агенты.

Abstract. Currently, a personalized approach is considered a priority in the treatment of malignant neoplasms. The combination of various treatment methods (surgery, drug antitumor therapy, radiation therapy) can significantly improve patient survival and provide them with an optimal quality of life. However, due to the peculiarities of the course of the tumor process and/or the action

of drugs, cancer patients often develop bone pathology. Bone pathology that develops in cancer patients includes osteoporosis, metastatic bone damage, and bone damage in plasma cell myeloma. Osteoporosis develops in 10% of cases and is most often associated with menopause (both physiologically and surgically induced) and drug antitumor treatment. Bone metastases are present in 40% of cancer patients, the most common cause of skeletal damage is the progression of breast cancer, prostate cancer, kidney cancer, lung cancer. In 5-30% of cases, bone metastases are complicated by the development of a pathological fracture. The next, quite common, cause of bone tissue destruction is plasma cell myeloma, which accounts for 1% of the structure of all malignant neoplasms. Plasma cell myeloma is often accompanied by the development of pathological bone fractures, hypercalcemia, and kidney damage. Skeletal complications developing against the background of osteoporosis and tumor destruction of bone tissue significantly worsen the prognosis of cancer and do not allow the continuation of specialized antitumor treatment. Given this circumstance, an important task of accompanying therapy in the treatment of malignant neoplasms is the correction of bone tissue in cancer patients, which will ensure the prevention of skeletal complications and control of pain syndrome. For this purpose, osteomodifying agents are used, including various groups of drugs, of which bisphosphonates and denosumab are the most important. These drugs are widely used in bone damage in cancer patients. Indications for use, contraindications, features and forms of administration of osteomodifying drugs differ, and therefore the choice of the drug is personalized. However, a common feature of all osteomodifying drugs is that their effectiveness in preventing skeletal complications has been confirmed by scientific research.

Key words: osteoporosis, bone metastases, plasma cell myeloma, skeletal complications.

К патологии костной ткани у онкологических больных относятся остеопороз (потеря костной массы на фоне противоопухолевой терапии) и поражение костей при диссеминированном опухолевом процессе.

Остеопороз является метаболическим заболеванием скелета, характеризующимся снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ), нарушением микроархитектоники кости, повышением хрупкости костей и, как следствие, риском развития патологических переломов [1]. В России среди лиц в возрасте 50 лет и старше остеопороз выявляется у 34% женщин и 27% мужчин. Более 90% всех случаев остеопороза составляют постменопаузальный остеопороз и лекарственный остеопороз [2]. Частота остеопороза в мире составляет около 10% и увеличивается с возрастом и изменением образа жизни. У онкологических больных риск развития остеопороза выше, чем в общей популяции, поскольку к факторам риска добавляются влияние на костный метаболизм биологически активных веществ, вырабатываемых опухолью, а также противоопухолевое лечение (химиотерапия, лучевая терапия, андрогенная или эстрогенная депривация, длительный прием глюкокортикоидов) [1]. Наиболее часто остеопороз развивается у пациентов с гормонально-зависимыми опухолями (рак мо-

лочной железы, рак предстательной железы), получающих препараты для подавления продукции половых гормонов и у пациентов, которым была выполнена овариэктомия. Потеря костной массы вследствие приема ингибиторов ароматазы обозначается в литературе как CTIBL-AI (CTIBL-AI — cancer treatment-induced bone loss) [3]. Основным осложнением остеопороза являются патологические переломы (рис. 1). Наиболее типичны компрессионные переломы грудных и поясничных позвонков, дистального отдела лучевой кости и проксимального отдела бедренной кости. Патологические переломы при остеопорозе нередко приводят к развитию гипостатических осложнений и смерти: в течение года после перелома шейки бедра умирают 12-24% женщин и 30% мужчин [4].

Заподозрить наличие компрессионных переломов тел позвонков можно у следующих категорий пациентов: с болевым синдромом в спине; при снижении роста на 4 см в течение жизни или на 2 см при регулярном медицинском контроле; при наличии диагностированных переломов другой локализации; у пациентов, принимающих глюкокортикоиды [2]. Выявление компрессионного перелома тела позвонка является показанием к медикаментозному лечению остеопороза с целью уменьшения риска последующих переломов [5].

Оценить риск переломов костей у любого пациента можно, используя рекомендованный ВОЗ он-лайн калькулятор FRAX, который доступен в качестве бесплатного ресурса в Интернете (<https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=13>). FRAX подходит как для женщин, так и для мужчин и рассчитывает индивидуальный 10-летний риск низкотравматичного перелома с наличием данных о МПКТ или без них. Однако, полагаться только на результат FRAX у больных с гормонозависимыми опухолями нельзя, поскольку анкета не содержит таких облигатных факторов развития остеопороза как прием ингибиторов ароматазы или аналогов гонадотропин-рилизинг-гормонов гипофиза.

В настоящее время для диагностики остеопороза золотым стандартом является денситометрия. В ходе денситометрии исследуется МПКТ в области поясничных позвонков и проксимального отдела бедра с определением Т-показателя (норма ≥ -1). Уровень Т-показателя от -1 до $-2,5$ характеризуется как остеопения. При Т-показателе $\leq -2,5$ состояние определяется как остеопороз. Проведение денситометрии рекомендовано всем женщинам перед назначением ИА, далее — ежегодно [1].

Лабораторная диагностика с определением маркеров образования и резорбции костной ткани (N- и С-телопептиды в сыворотке и моче, костный изофермент щелочной фосфатазы и остеокальцин) может использоваться только для оценки скорости костного обмена. Однако, по настоящее

время, возможность применять эти маркеры для диагностики остеопороза не доказана. При патологических переломах у онкологических пациентов на фоне остеопороза, основными методами дифференциальной диагностики с метастатическим поражением скелета, являются рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография, позволяющие визуализировать наличие мягкотканного опухолевого компонента на фоне деструкции кости. К сожалению, диагностическая ценность данных методов такова, что не всегда можно выявить нарушения костного метаболизма при онкологических заболеваниях, особенно на ранних стадиях. Показанием для назначения профилактической антирезорбтивной терапии является Т-показатель ≤ 2 , определенный при помощи денситометрии, или сочетание любых двух из следующих факторов риска: Т-показатель $< -1,5$; возраст > 65 лет; ИМТ < 24 ; курение; перелом костей в возрасте после 50 лет; переломы шейки бедра в семейном анамнезе; прием глюкокортикоидов более 6 месяцев [6]. Для коррекции потери МПКТ и предотвращения риска развития патологических переломов применяются бисфосфонаты и деносумаб (моноклональное антитело к RANK лиганду) (табл. 1), препараты кальция (1000-1200 мг ежедневно внутрь) [7] и витамина Д (1000-2000 МЕ колекальциферола ежедневно внутрь), а также диета с употреблением в пищу продуктов с высоким содержанием кальция и белка [8].

Таблица 1. Препараты, рекомендуемые для профилактики и лечения остеопороза [1]

Table 1. Drugs recommended for the prevention and treatment of osteoporosis [1]

Препарат	Режим применения
Золедроновая кислота	4 мг в/в 1 раз в 6 месяцев
Деносумаб	60 мг п/к 1 раз в 6 месяцев
Ибандроновая кислота	150 мг внутрь 1 раз в месяц
Алендроновая кислота	70 мг внутрь 1 раз в неделю

Механизм действия бисфосфонатов находится в процессе изучения. Предполагается, что это аналоги пирофосфатов костной ткани. По структуре их можно сравнивать с гидроксипатитом, что позволяет им адсорбироваться на поверхности гидроксипатитных кристаллов и, таким образом, откладываться в местах образования новой костной ткани [9]. Эти препараты способны депонироваться в минеральной части костного матрикса, причем эффект сохраняется в течение 10 лет после прекращения лечения. Бисфосфонаты первого поколения, не содержащие азота, метаболизируются остеокластами до негидролизуемых цитотоксических аналогов АТФ (аденозинтрифосфат). Например, клодронат метаболизируется до AppCC12p, который в высоких концентрациях ингибирует транслоказы митохондриального АТФ/аденозиндифосфата (ADP), тем самым вызывая потерю мембранного потенциала митохондрий и прямую индукцию апоптоза [10]. Высокое сродство бисфосфонатов к кости и последующее поглощение активированными остеокластами во время резорбции кости гарантирует, что цитотоксические концентрации их метаболитов накапливаются исключительно внутри остеокластов. Они также могут накапливаться в опухолевых клетках, инфильтрирующих кость, в связи с тем, что опухолевые клетки стимулируют остеолит. Азотсодержащие бисфосфонаты (памидронат, алендронат, ибандронат, ризедронат и золедроновая кислота) влияют на активность и выживаемость остеокластов с помощью другого механизма. После интернализации эти соединения ингибируют ключевой фермент, фарнезилдифосфонатсинтазу (FPP), в биосинтетическом пути мевалоната [11]. Таким образом, азотсодержащие бисфосфонаты включаются в различные клеточные функции, необходимые для резорбции кости и жизни остеокластов. Несколько промежуточных звеньев в этом пути, включая фарнезилпирофосфат и геранилгеранилпирофос-

фат, необходимы для посттрансляционной модификации (то есть пренилирования) гуанозинтрифосфатсвязывающих белков, таких как Ras, Rho и Rac. Эти сигнальные молекулы участвуют в регуляции клеточной пролиферации, выживаемости клеток и формировании цитоскелета. В частности, ингибирование пренилирования белка и передачи сигналов Ras в остеокластах приводит к дефектам внутриклеточного транспорта везикул [12]. В результате остеокласты не могут образовывать зону плотного соприкосновения или выступы, необходимые для резорбции кости.

Исследования показали, что бисфосфонаты могут обладать еще одним механизмом действия: они также индуцируют выработку внутриклеточного аналога АТФ, известного как Apprrі (сложный эфир трифосфорной кислоты 1-аденозин-5'-ил 3-[3-метилбут-3-енил]), который может непосредственно индуцировать апоптоз, аналогично AppCC12p (метаболит клодроната) [13]. Ингибирование FPP-синтазы приводит к накоплению изопентенилдифосфоната, который может метаболизироваться до Apprrі. Способность различных бисфосфонатов (в концентрациях 0,1 мкм) ингибировать активность рекомбинантной человеческой FPP-синтазы хорошо коррелирует с их способностью индуцировать выработку Apprrі в клетках J774. В этом анализе клодронат служит отрицательным контролем, практически не влияя на активность FPP-синтазы, и он не индуцирует выработку Apprrі. Из протестированных бисфосфонатов золедроновая кислота продемонстрировала наибольшую эффективность как в отношении ингибирования активности FPP-синтазы, так и в отношении продукции Apprrі [14]. Вывод этой работы заключается в том, что бисфосфонаты, ингибируя FPP-синтазу, потенциально могут индуцировать апоптоз остеокластов и опухолевых клеток, по меньшей мере, двумя различными путями. Было продемонстрировано, что эффективность различных бисфос-

фонатов в отношении ингибирования активности FPP-синтазы также хорошо коррелирует с их наблюдаемой эффективностью в отношении ингибирования резорбции кости *in vitro* (табл. 2) [15]. Среди протестированных препаратов, золендроновая кислота была наиболее мощным ингибитором активности FPP-синтазы, за ней следовали ризедронат и ибандронат. Относительная активность этих трех бисфосфонатов в анализе FPP-синтазы тесно коррелирует с их относительной активностью с точки зрения ингибирования высвобождения кальция, индуцированного витамином D3, из культур кальварии мыши. Эти данные позволяют предположить, что ингибирование FPP-синтазы является центральным механизмом, посредством которого препараты ингибируют опосредованную остеокластами резорбцию кости. Более того, остеокласты, выделенные от животных, получавших бисфосфонаты, демонстрируют глубокое подавление активности FPP-синтазы [16]. Следовательно, FPP-синтаза, по-видимому, является одной из ключевых молекулярных мишеней бисфосфонатов.

Бисфосфонаты существуют в форме препаратов для перорального приема и для парентерального введения. В случае назначения

бисфосфонатов рекомендуется определять уровень креатинина перед каждым введением препарата [17]. При пероральном приеме нередко гастроинтестинальные осложнения в виде тошноты, эзофагита, диареи, что требует от пациента тщательного соблюдения правил приема: таблетку необходимо принять утром натощак за 30-60 минут до приема пищи, не разжевывая, запивая 200 мл чистой воды; при этом запрещено принимать горизонтальное положение в течение как минимум 60 минут. Поэтому наиболее часто используются препараты для парентерального введения. При снижении клиренса креатинина, введение бисфосфонатов противопоказано, и препаратом выбора является назначение деносумаба 60 мг 1 раз в 6 месяцев [1]. Также введение деносумаба 60 мг показано при неэффективности применения бисфосфонатов. Деносумаб — человеческое антитело к RANKL [18, 19]. Препарат вмешивается в механизм привлечения активного остеокласта, действуя по аналогии с остеопротегерином, который в естественных условиях, блокируя RANKL, препятствует его взаимодействию с рецептором ядерного фактора каппа-бета (RANK) и, таким образом,

Таблица 2. Относительная эффективность бисфосфонатов в отношении ингибирования FPP-синтазы и костной резорбционной активности

Table 2. Relative efficacy of bisphosphonates in relation to inhibition of FPP-synthase and bone resorption activity

Препарат	FPP-синтаза IC50 (μM) ^a	Резорбция костной ткани IC50 (μM) ^b
Золендроновая кислота	0.02	0.002
Ризедронат	0.10	0.01
Ибандронат	0.31	0.02
Алендронат	0.50	0.05
Памидронат	0.85	0.2

Примечание: ^a — средние значения, рассчитанные по графикам зависимости доза-эффект ингибирования FPP-синтазы в гомогенатах клеток J774 на основе трех экспериментов; ^b — ингибирование индуцированного 1,25-дигидроксивитамин D3 высвобождения кальция из кальварии мыши *in vitro*

Note: ^a — average values calculated from graphs of the dose-effect dependence of FPP-synthase inhibition in J774 cell homogenates based on three experiments; ^b — inhibition of 1,25-dihydroxyvitamin D3-induced calcium release from mouse calvary *in vitro*

уменьшает привлечение зрелых остеокластов. В отличие от БФ — деносуаб уменьшает образование остеокластов, а не нарушает функцию зрелых клеток. Кроме того, будучи биологическим препаратом деносуаб не накапливается в костной ткани и не оказывает отсроченного влияния с полным обратным развитием эффекта после отмены лечения [20].

Деносуаб в дозе 60 мг вводится путем подкожной инъекции 1 раз в 6 месяцев в бедро, живот или плечо и показан к применению: для лечения постменопаузального остеопороза и остеопороза у мужчин при повышенном риске переломов (у женщин в постменопаузе деносуаб 60 мг значительно снижает риск вертебральных, невертебральных переломов и переломов бедра); для лечения потери костной массы у мужчин с раком предстательной железы, получающих гормон-депривационную терапию, при повышенном риске переломов (у мужчин с раком предстательной железы, получающих гормон-депривационную терапию, деносуаб 60 мг значительно снижает риск вертебральных переломов); для лечения потери костной массы, связанной с длительной терапией системными глюкокортикостероидами, у взрослых пациентов при повышенном риске переломов [21].

Деносуаб может способствовать развитию гипокальцемии, поэтому важно компенсировать дефицит витамина D до начала лечения и обеспечить достаточное поступление кальция. Остеонекроз нижней челюсти на фоне терапии деносуабом развивается крайне редко и встречается при лечении пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями с метастатическим поражением скелета (при более высокой дозе препарата). Атипичные переломы бедренной кости редко ассоциированы с применением деносуаба 60 мг. Польза от лечения деносуабом 60 мг значительно превосходит риски редких нежелательных эффектов. Введение бисфосфонатов или дено-

сумаба с целью профилактики остеопороза осуществляется в течение 2-5 лет под контролем денситометрии, проводимой 1 раз в год [2].

Метастатическое поражение костей среди солидных опухолей чаще всего наблюдается при раке молочной железы (70%), раке предстательной железы (85%), раке легкого (40%) и раке почки (40%), а также остеодеструктивный процесс при множественной миеломе достигает 95%. Наиболее часто, в случае метастазов, поражаются кости осевого скелета — позвонки, кости таза, второй наиболее частой локализацией метастатических очагов служит бедренная кость. В 68% отмечается множественное поражение скелета. С клинической точки зрения важным является локализация метастатических очагов в скелете: принципиально разделение на поражение опорных костей (позвоночник, таз, трубчатые кости) и иных [22].

Скелет занимает третье место после легкого и печени по частоте отдаленного метастазирования (рис. 2). Наиболее часто поражаются кости осевого скелета и бедренная кость (табл. 3) [23].

Метастатическое поражение костей сопровождается устойчивым болевым синдромом и нередко осложняется развитием патологического перелома. Частота развития патологических переломов при различных морфологических типах первичной опухоли отличается и, в среднем, составляет от 8 до 30% (рис. 3) [24].

Также причиной развития деструкции костной ткани может быть множественная миелома. Множественная миелома составляет 1% в структуре всех злокачественных новообразований, проявляется симптомами, в том числе, обусловленными костными повреждениями (боли в костях, переломы костей скелета, компрессия спинного мозга, радикулярные боли) и гиперкальциемией (полиурия, полидипсия, тошнота, рвота). Заболевают преимущественно люди старшей возрастной группы. Средний возраст

Таблица 3. Локализация метастазов в кости
Table 3. Localization of bone metastases

Локализация	Частота поражения, %
Череп	44
Позвоночник	68-72
Таз	66
Ребра	62
Проксимальный отдел плечевой кости	14
Бедренная кость	44



Рис. 1. Снижение высоты тел грудных позвонков на фоне остеопороза

Fig. 1. Decrease in the height of the thoracic vertebral bodies on the background of osteoporosis



Рис. 2. Метастаз рака почки в бедренную кость и кости таза

Fig. 2. Metastasis of kidney cancer to the femur and pelvic bones



Рис. 3. Метастаз рака молочной железы, осложненный патологическим переломом

Fig. 3. Breast cancer metastasis complicated by a pathological fracture



Рис. 4. Плазмоцитома (как проявление плазмноклеточной миеломы) бедренной кости, осложненная патологическим переломом

Fig. 4. Plasmocytoma (as a manifestation of plasmocellular myeloma) of the femur, complicated by a pathological fracture

вновь заболевших — ≈ 70 лет. В России в 2017 г. заболеваемость ММ составила 2,78 на 100 тыс. населения [25].

Деструкция костей при множественной миеломе проявляется образованием остеолитических очагов, что обусловлено секрецией плазматическими клетками факторов, активирующих остеокласты, лизирующие костную ткань (рис. 4). На момент постановки диагноза почти у 80% пациентов с ММ наблюдаются аномалии при рентгенографии костей [26], а приблизительно 40% имеют костные осложнения [27]. Другим следствием поражения скелета при множественной миеломе является гиперкальциемия, которая развивается более чем в 30% случаев.

Костные осложнения (болевой синдром, патологические переломы компрессия спинного мозга, гиперкальциемия) при метастатическом поражении костей и множественной миеломе ухудшают качество жизни пациентов, могут создавать угрозу жизни и повышают затраты на лечение [28, 29].

Диагностика множественного поражения скелета включает в себя неинвазивные методы (рентгенография, РКТ, РМТ, радиоизотопные методы) и инвазивные методы, ставящие перед собой цель морфологической верификации костных очагов. Рентгенография — малочувствительный метод, поскольку способен распознать деструктивное поражение губчатой кости при размере очага >1 см в диаметре в сочетании с потерей не менее 50% минеральной плотности. Около 20% видимых при остеосцинтиграфии метастатических очагов остаются негативными на рентгенограммах в течение 4-6 месяцев. Остеобластические метастазы считаются не поддающимися оценке с помощью простых рентгенограмм. Наиболее оптимальным методом диагностики метастатического поражения скелета и поражения костей при множественной миеломе является рентгеновская компьютерная томография (РКТ). РКТ в сочетании с радиоизотопными методами (остеосцинтиграфия, ПЭТ) позволяет выявить доклиническое поражение скелета при

метастатической болезни (рис. 5). МРТ показана для визуализации рентген-негативных очагов, выявленных в ходе радиоизотопного исследования, а также показана всем пациентам с подозрением на компрессию спинного мозга [22].

Лечение больных с наличием метастазов в костях и больных с множественной миеломой в настоящее время является комплексным, включающим в себя противоопухолевую терапию и использование ОМА. В случае угрозы развития и/или наличия костных осложнений применяют лучевую терапию, хирургические пособия. При этом терапия ОМА проводится параллельно с лучевой (в том числе радионуклидной) и лекарственной терапией. Частота востребованности хирургического компонента при метастазах рака молочной железы в кости составляет 11-17%, рака щитовидной железы — 19-22%, рака почки — 11,9%, рака легкого — 9%, рака предстательной железы — 4% (рис. 6) [30]. Выбор объема хирургического вмешательства зависит от прогноза заболевания. При неблагоприятном прогнозе приоритет отдается минимально инвазивным паллиативным вмешательствам в сочетании с лучевой и лекарственной терапией. Лучевая терапия (ЛТ) рекомендована больным с метастазами в кости при наличии выраженного болевого синдрома, с признаками (или угрозой) компрессии спинного мозга, с угрозой патологического перелома. Радионуклидная терапия показана пациентам преимущественно с остеобластическим или смешанным типом костных метастазов без висцеральных метастазов с множественными (3 и более) костными очагами и выраженным, распространенным болевым синдромом, с ожидаемой продолжительностью жизни более 3 месяцев [31]. Угроза развития или состоявшийся патологический перелом, а также компрессия спинного мозга, являются противопоказаниями к проведению радионуклидной терапии.

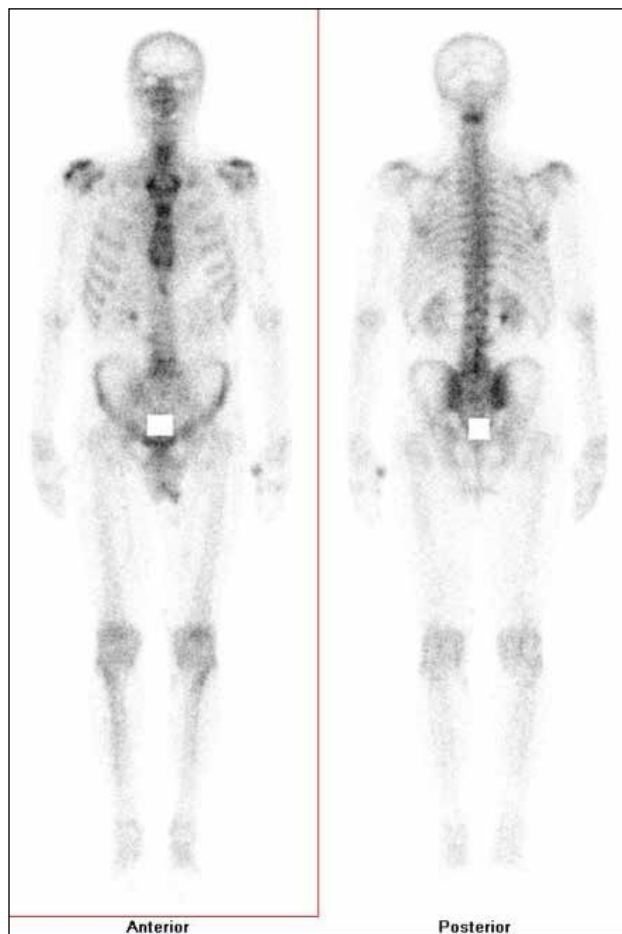


Рис. 5. Метастаз рака в С2
Fig. 5. Cancer metastasis in C2

В качестве ОМА при метастатическом поражении костей и множественной миеломе используются препараты из группы бисфосфонатов или деносумаб (табл. 4).

Среди бисфосфонатов наиболее эффективной в плане предотвращения костных осложнений, по данным исследований, считается золендроновая кислота. Rosen L.S., Gordon D., Kaminski M. и соавторы сравнили золендроновую кислоту (4 мг, 15-минутная инфузия) с памидронатом (90 мг, 2-часовая инфузия). В период с октября 1998 г. по январь 2000 г. авторами было обследовано в общей сложности 1648 пациентов с поражением скелета (≥ 1 очагов), вторичным по отношению либо к множественной миеломе Дюри — Салмона III стадии, либо к раку

молочной железы с метастазами в кости. Пациенты были рандомизированы для получения лечения 4 мг золедроновой кислоты (n=564), 8/4 мг золедроновой кислоты (n=526) или 90 мг памидроната (n=558). По результатам исследования было установлено, что в подгруппе пациентов с раком молочной железы, золедроновая кислота в дозе 4 мг продемонстрировала более высокую эффективность по сравнению с памидронатом для снижения риска развития скелетных осложнений [32]. R.E. Coleman в своей статье проанализировал результаты проведенных ранее исследований (Rosen L.S., Major P.P. и др.), в которых авторы сравнивали эффективность различных препаратов из группы бисфосфонатов. Сравнительная клиническая активность золедроновой кислоты и памидроната у больных раком молочной железы обобщена в таблице 5. Первая конечная точка (процент пациентов с числом костных осложнений ≥ 1) показала, что золедроновая кислота (4 мг) была, по меньшей мере, столь же эффективна, как памидронат в дозе



Рис. 6. Состояние после резекции плечевой кости с эндопротезированием плечевого сустава по поводу метастаза рака почки

Fig. 6. The condition after resection of the humerus with endoprosthesis of the shoulder joint due to kidney cancer metastasis

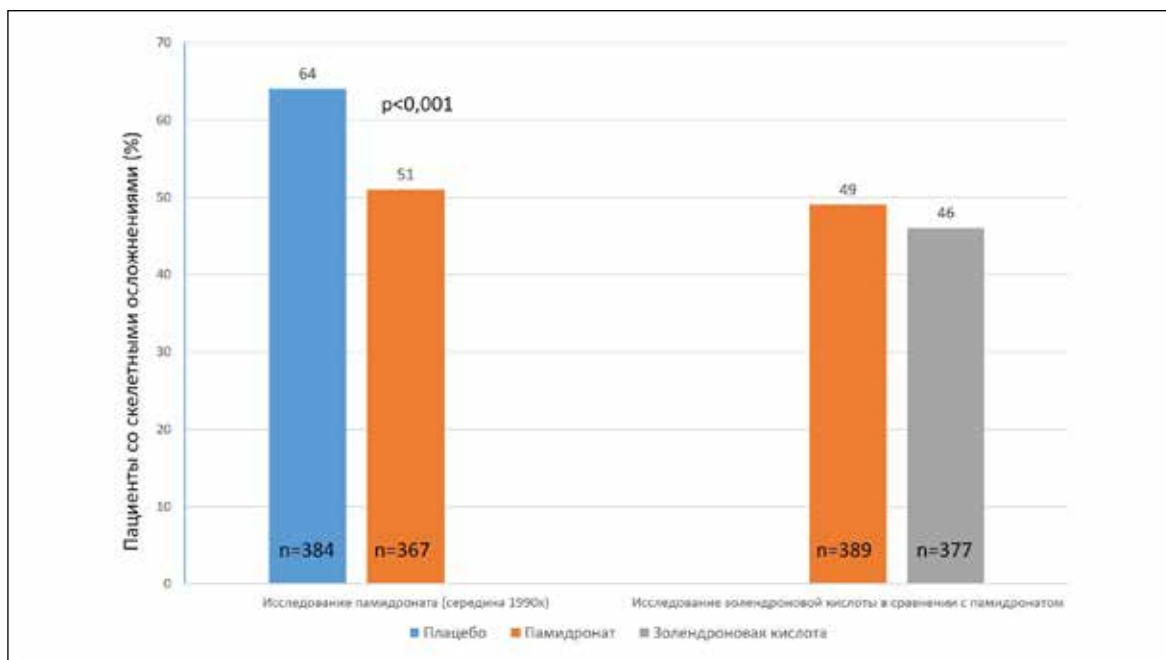


Рис. 7. Доля пациенток с раком молочной железы, у которых наблюдалось ≥ 1 скелетного осложнения в ключевых исследованиях памидроната и золедроновой кислоты

Fig. 7. Proportion of breast cancer patients who had ≥ 1 skeletal complication in key studies of pamidronate and zoledronic acid

Таблица 4. Рекомендуемые режимы применения бисфосфонатов и деносумаба при метастатическом поражении костей и множественной миеломе [1]

Table 4. Recommended regimens of bisphosphonates and denosumab for metastatic bone damage and multiple myeloma [1]

Препарат	Доза и режим введения
Золедроновая кислота	Внутривенная инфузия 4 мг в течение не менее 15 мин. каждые 4 недели. После 3-6 месяцев ежемесячного применения возможно дальнейшее назначение 1 раз в 3 месяца в прежней дозе 4 мг
Памидроновая кислота	Внутривенная инфузия 90 мг в течение 2-4 часов каждые 4 недели
Ибандроновая кислота	Внутривенная инфузия 6 мг 1-2 часа каждые 4 недели. При невозможности в/в введения — внутрь 50 мг/сут. длительно
Клодроновая кислота (при остеолитических очагах)	Внутривенная инфузия 1500 мг > 4 часов с последующим переходом на пероральный прием 1600 мг/сут.
Деносумаб	Подкожно в область бедра, плеча или живота в дозе 120 мг 1 раз в 4 недели

Таблица 5. Краткое описание клинических конечных точек при сравнении 4 мг золедроновой кислоты с 90 мг памидроната для профилактики скелетных осложнений у больных раком молочной железы с метастазами в кости

Table 5. Brief description of clinical endpoints when comparing 4 mg of zoledronic acid with 90 mg of pamidronate for the prevention of skeletal complications in breast cancer patients with bone metastases

Конечная точка	Золедроновая кислота 4 мг (n=377)	Памидронат 90 мг (n=389)	p
Пациенты со скелетными осложнениями частотой ≥ 1 (%)	46	49	0,340
Среднее время до первого скелетного осложнения (дней)	376	366	0,186
Среднее значение количества скелетных осложнений за год	0,9	1,57	0,102
Анализ множественных событий*	20% ↓ риска развития скелетных осложнений	-	0,025
Анализ множественных событий**	20% ↓ частоты развития скелетных осложнений	-	0,046

Примечание: * — метод Андерсена — Гилла; ** — совокупная частота скелетных осложнений с поправкой на выживаемость по методу Кука и Лоулесса

Note: * — the Andersen — Gill method; ** — the cumulative incidence of skeletal complications adjusted for survival according to the Cook and Lawless method

90 мг (46% против 49% для памидроната). Как показано на рисунке 7, результаты этого сравнительного исследования согласуются с результатами первоначального плацебо-контролируемого исследования памидроната. Более того, проспективно запланированный анализ множественных событий по Андерсену — Гиллу показал, что

золедроновая кислота приводит к значительному снижению риска развития костных осложнений на 20% по сравнению с памидронатом (коэффициент риска=0,799; $p=0,025$). Аналогичная, значительно более низкая кумулятивная частота скелетных осложнений среди пациентов, получавших золедроновую кислоту по сравнению с пами-

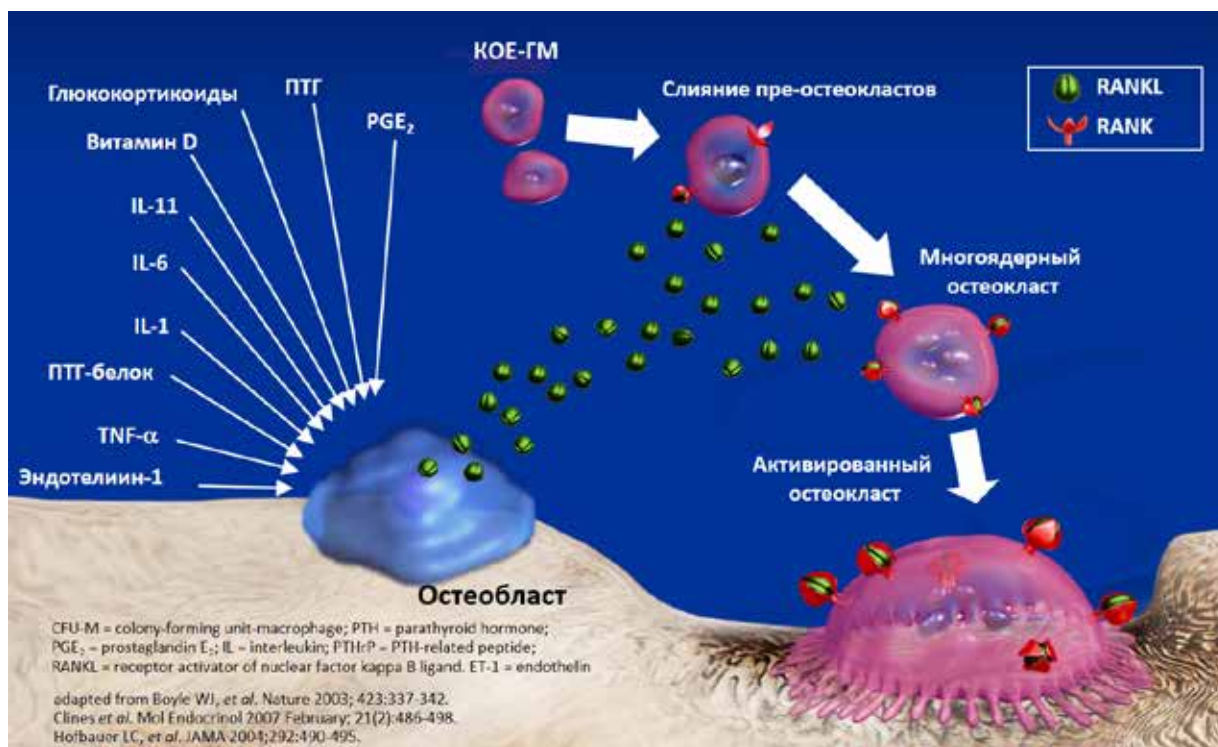


Рис. 8. Остеокластогенез
Fig. 8. Osteoclastogenesis

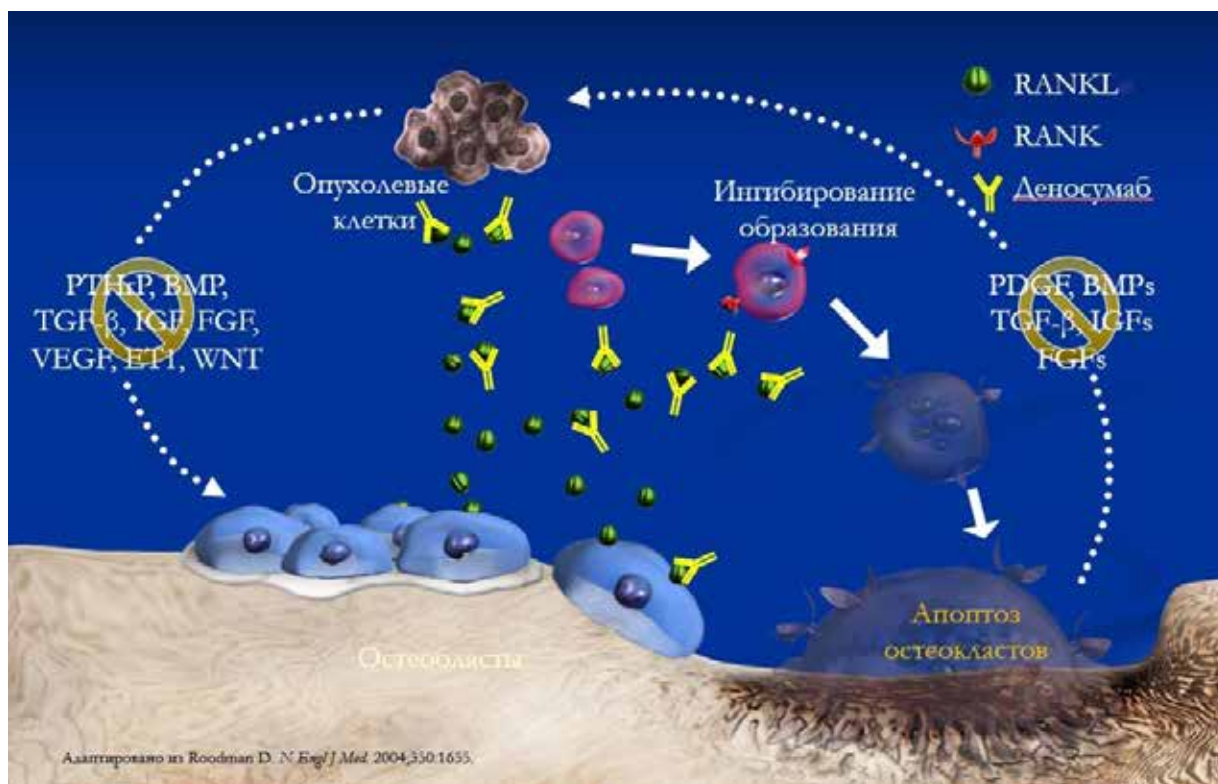


Рис. 9. Механизм действия препарата Деносумаб
Fig. 9. The mechanism of action of the drug Denosumab

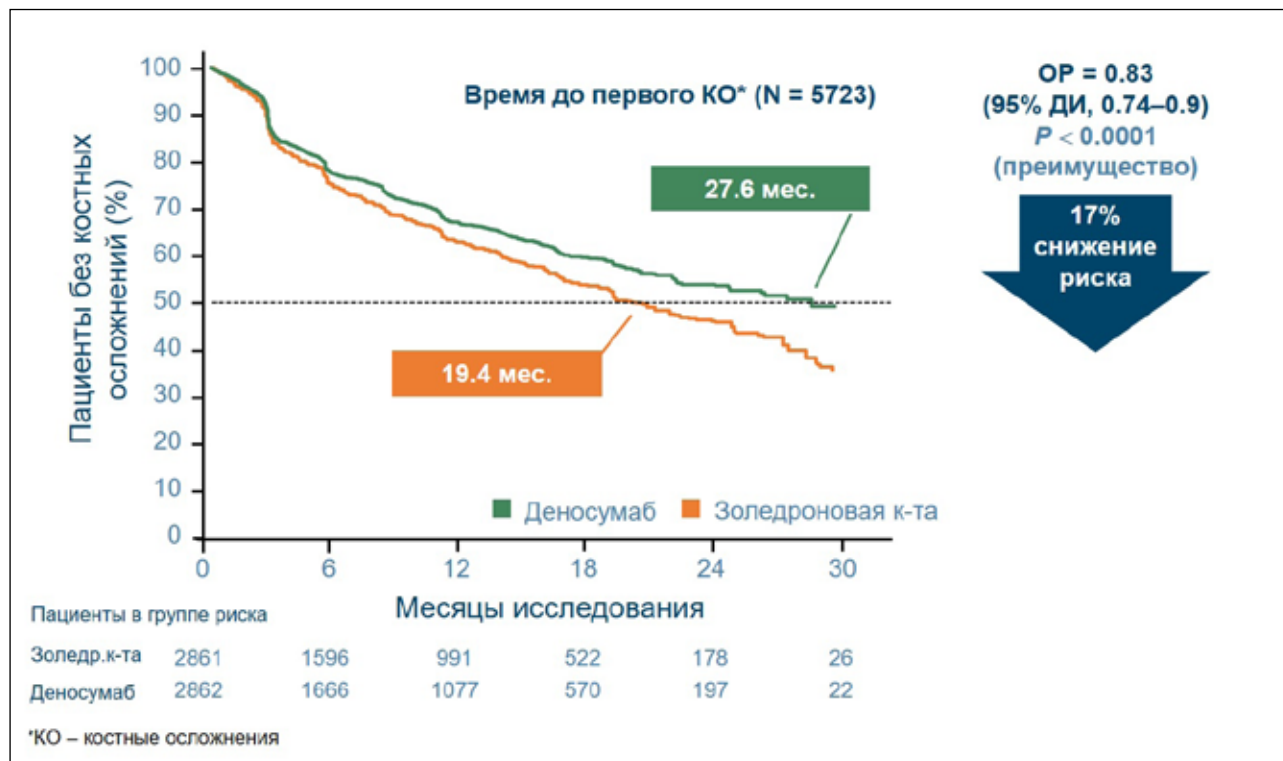


Рис. 10. Сравнительный анализ золендроновой кислоты и деносумаба на риск развития костных осложнений
Fig. 10. Comparative analysis of zoledronic acid and denosumab on the risk of bone complications

дронатом, была также продемонстрирована методом Кука и Лоулесса ($p=0,046$) [33]. Кроме того, было показано, что у пациентов с преимущественно остеолитическими поражениями, золендроновая кислота приводит к значительному снижению риска развития на 30% скелетных осложнений по сравнению с памидронатом ($p=0,010$) по анализу Андерсена — Гилла [34]. Таким образом, основываясь на всесторонней оценке частоты развития скелетных осложнений, полученной в результате двух независимых исследований, золендроновая кислота, по-видимому, превосходит памидронат у пациентов с раком молочной железы. К основным побочным явлениям внутривенных препаратов бисфосфонатов относятся гипертермия, артралгия или миалгия, которые, как правило, купируются назначением НПВС и, редко — отсроченные осложнения (гипокальциемия, почечная недостаточность). Для снижения частоты побочных реакций перед началом

использования бисфосфонатов необходимо определять уровень креатинина и кальция в сыворотке крови. Пациентам с выраженным нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин.) рекомендован перевод на терапию деносумабом [1, 35].

Деносуаб отличается по механизму действия от бисфосфонатов и является человеческим моноклональным антителом (IgG2), которое нацелено и связывается с высокой аффинностью и специфичностью с RANKL, предотвращая взаимодействие между RANKL и RANK, что приводит к уменьшению числа остеокластов и ингибированию их функции, уменьшая в результате костную резорпцию и деструкцию костной ткани, вызванную злокачественными новообразованиями. Лиганд RANK представляет собой белок, присутствующий в виде мембранно-связанной или растворимой формы. RANKL необходим для формирования, функционирования и выживания остеокла-

стов — единственного типа клеток, ответственных за резорбцию кости (рис. 8) [36]. Повышенная активность остеокластов, индуцированная RANKL, является основной причиной деструкции костной ткани при метастатическом заболевании костей и при множественной миеломе (рис. 9). По данным рандомизированных исследований при метастатическом процессе деносуаб имеет преимущество в 17% по сравнению с золендроновой кислотой в снижении риска развития первого костного осложнения при всех типах опухолей (ОР 0,83; 95% ДИ 0,74–0,92; $p=0,001$), увеличивает интервал до возникновения первого в рамках исследования скелетного осложнения на 8,2 месяца, а также снижает среднюю частоту осложнений со стороны скелета (количество скелетных осложнений в год) по сравнению с золендроновой кислотой (0,64 по сравнению с 0,80; $p=0,0006$) (рис. 10), более значительно уменьшает болевой синдром. Частота нежелательных явлений в целом (96% в группе деносуаба и 97% в группе золендроновой кислоты) и серьезных нежелательных явлений (53% в группе деносуаба и 56% в группе золендроновой кислоты) из них нарушение функции почек (9,2% и 11,8% — проводилась коррекция дозы золендроновой кислоты при снижении клиренса креатинина), остеонекроз челюсти (1,8% и 1,3%), общая выживаемость (ОР 0,95; 95% ДИ 0,86–1,05; $p=0,35$) и время до прогрессирования (ОР 1,00; 95% ДИ 0,92–1,08; $p=0,90$) между группами не различались [37].

Частота ОНЧ у пациентов, получающих золендроновую кислоту и деносуаб, схожа и составляет примерно 1-2% за год лечения; также имеются данные о возрастании риска ОНЧ при совместном применении ОМА и антиангиогенных препаратов. Перед назначением ОМА необходима санация полости рта, осмотр стоматолога и информирование пациента о ранних симптомах ОНЧ. Разрушенные зубы, а также зубы с неудовлетворительным прогнозом подлежат уда-

лению. Противопоказана установка имплантов [22].

Длительность остеомодифицирующей терапии определяется индивидуально. Одновременное применение двух разных ОМА противопоказано. Антирезорбтивные препараты являются важным компонентом комплексного лечения онкологических заболеваний, как в случае диссеминированных форм, так и при остеопорозе, развившемся на фоне проводимого лечения. Выбор препарата, продолжительность терапии и режим введений (в случае применения золендроновой кислоты) осуществляется индивидуально. ОМА совместимы со всеми существующими противоопухолевыми препаратами, методами лучевой терапии, а также, их введение не является противопоказанием к хирургическому лечению. По результатам приведенных выше исследований, ОМА безопасны и эффективны для предотвращения развития скелетных осложнений (патологические переломы, компрессия спинного мозга).

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

Соблюдение прав пациентов

Все пациенты дали письменное информированное согласие на публикацию результатов и своих данных.

Литература

1. Багрова С.Г., Басин Е.М., Валиев А.К., и др. Профилактика и лечение патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. — 2022. — Т. 12, #3s2. — С. 40-54.
2. Белая Ж.Е. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // Остеопороз и остеопатии. — 2021. — Т. 24, №2. — С. 4-47.

3. Багрова С.Г. Остеопороз в онкологической практике: современные подходы к лекарственной коррекции // Онкогинекология. — 2015. — №1. — С. 55-62.
4. Пасиешвили Л.М. Современные методы лечения остеопороза. — 2015.
5. Kanis J., Melton L., Christiansen C., et al. The diagnosis of osteoporosis // *J. Bone Miner. Res.* — 2009. — 9 (8). — P. 1137-1141. doi: 10.1002/jbmr.5650090802
6. Лесняк О.М. Новая парадигма в диагностике и лечении остеопороза: прогнозирование 10-летнего абсолютного риска перелома (калькулятор FRAX™) // Остеопороз и остеопатии. — 2012. — №1. — С. 23-28.
7. Dalle Carbonare L., Valenti M.T., Del Forno F., et al. Vitamin D Daily versus Monthly Administration: Bone Turnover and Adipose Tissue Influences // *Nutrients.* — 2018. — Dec 6. — 10 (12). — P. 1934. doi: 10.3390/nu10121934. PMID: 30563215. PMCID: PMC63153648. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., и др. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // Проблемы эндокринологии. — 2016. — Т. 62, №4. — С. 60-84.
9. Аляев Ю.Г. и др. Факторы костного обмена, определяющие эффективность Зометы у больных диссеминированным раком предстательной железы // Онкоурология. — 2009. — №3. — С. 48-52.
10. Lehenkari P.P., Kellinsalmi M., Napankangas J.P. et al. Further insight into mechanism of action of clodronate: inhibition of mitochondrial ADP/ATP translocase by a nonhydrolyzable, adenine-containing metabolite // *Mol. Pharmacol.* — 2002. — 61. — P. 1255-1262.
11. Selander K.S., Monkkonen J., Karhukorpi E.K. et al. Characteristics of clodronate-induced apoptosis in osteoclasts and macrophages // *Mol. Pharmacol.* — 1996. — 50. — P. 1127-1138.
12. Alakangas A., Selander K., Mulari M. et al. Alendronate disturbs vesicular trafficking in osteoclasts // *Calcif. Tissue Int.* — 2002. — 70. — P. 40-47.
13. Mönkkönen H., Lehenkari P.P., Kellinsalmi M. et al. A new mechanism of action for bisphosphonates: appi dedicated cytotoxicity of N-BPs // *Bone.* — 2004. — 34. — P. S66-S67.
14. Dunford J.E., Thompson K., Coxon F.P. et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synth and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2001. — 296. — P. 235-242.
15. Green J.R. Bisphosphonates: Preclinical Review // *The Oncologist.* — 2004. — Vol. 9, Iss. S4. — P. 3-13. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.9-90004-3>
16. Fisher J.E., Rodan G.A., Reszka A.A. In vivo effects of bisphosphonates on the osteoclast mevalonate pathway // *Endocrinology.* — 2000. — 141. — P. 4793-4796.
17. Сулейманов Э.А. и др. Американское общество клинической онкологии (ASCO): роль бисфосфонатов и изучение состояния костной ткани у больных раком молочной железы (часть 1) // Вместе против рака. — №1. — С. 63-71.
18. Cummings S., Martin J., McClung M. et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Aug 20. — 361 (8). — P. 756-65. doi: 10.1056/NEJMoa0809493
19. Langdahl B., Teglbjærg C., Ho P. et al. A 24-Month Study Evaluating the Efficacy and Safety of Denosumab for the Treatment of Men With Low Bone Mineral Density: Results From the ADAMO Trial // *The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism.* — 2015. — 100 (4). — P. 1335-1342. doi: 10.1210/jc.2014-4079
20. Orwoll E., Teglbjærg C., Langdahl B. et al. A Randomized, Placebo-Controlled Study of the Effects of Denosumab for the Treatment of Men with Low Bone Mineral Density // *The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism.* — 2012. — 97 (9). — P. 3161-3169. doi: 10.1210/jc.2012-1569
21. Пролиа® Общая характеристика лекарственного препарата. ЕАЭС от 25-09-2023
22. Профилактика и лечение патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. Часть 2. — 2023. — Т. 13, №3s2. — С. 44-59.
23. Coleman R.E., Brown J., Holen I. Bone metastases // *Abeloff's Clinical Oncology.* — 2020. — P. 809-830. e3.
24. Валиев А.К. и др. Хирургическое лечение метастатического поражения костей // Практическая онкология. — 2011. — Т. 12, №3. — С. 112-116.
25. Клинические рекомендации МЗ РФ 2020 «Множественная миелома» ID:144
26. Kyle R.A., et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma // *Mayo Clin. Proc.* — 2003. — 78 (1). — P. 21-33.
27. Terpos E., et al. Skeletal-Related Events In Patients With Multiple Myeloma In The Era Of Novel Agents: Low Incidence Of Pathological Fractures After Treatment // *Blood.* — 2013. — 122. — P. 3090.
28. Кулиева И.Э., Бесова Н.С. Опыт применения золедроновой кислоты (препарат Резорба) для лечения больных с костными метастазами // Эффективная фармакотерапия. — 2012. — №37-2. — С. 24-31.
29. Бессмельцев С.С. Множественная миелома (Лекция) // Вестник гематологии. — 2014. — №3.

- URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mnozhestvennaya-mieloma-lektsiya>
30. Тепляков В.В. и др. Частота востребованности хирургического компонента в комплексном лечении метастатического поражения костей // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2022. — №1. — С. 16-28.
 31. Родионов В.В., Деньгина Н.В. Радионуклидная терапия костных метастазов у больных раком молочной железы // Медицинский оппонент. — 2019. — Т. 2, №1. — С. 26.
 32. Rosen L.S., Gordon D., Kaminski M. et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial // *Cancer*. — 2003. — 98. — P. 1735-1744.
 33. Major P.P., Cook R.J., Chen B.L. et al. Multiple event analysis of zoledronic acid trials in patients with cancer metastatic to bone // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2003. — 22. — P. 762.
 34. Rosen L.S., Gordon D.H., Dugan W. Jr. et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion // *Cancer*. — 2004. — 100. — P. 36-43.
 35. Соловьев М.В., Соловьева М.В., Менделеева Л.П. Сопроводительная терапия при множественной миеломе: практические рекомендации // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. — 2023. — Т. 16, №4. — С. 426-448.
 36. Снеговой А.В., Кононенко И.Б. Современные возможности остеомодифицирующей терапии при метастазах в кости // *РМЖ*. — 2019. — Т. 27, №6. — С. 16-22.
 37. Lipton A., Fizazi K., Stopeck A.T., et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials // *Eur. J. Cancer*. — 2012. — 48. — P. 3082-92.

© Л.М. Нигматуллин, И.И. Хусаинова, А.Д. Хазиев, 2024
УДК 618.145-006.6-07 • DOI: 10.32000/2078-1466-2024-2-103-111

ICG КАРТИРОВАНИЕ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ

Л.М. Нигматуллин, И.И. Хусаинова, А.Д. Хазиев

Набережночелнинский филиал ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала», г. Набережные Челны

ICG MAPPING OF SENTINEL LYMPH NODES IN ENDOMETRIAL CANCER. LITERATURE REVIEW AND OUR APPLICATION EXPERIENCE

L.M. Nigmatullin, I.I. Khusainova, A.D. Khaziev

Naberezhnye Chelny Branch of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after prof. M.Z. Sigal, Naberezhnye Chelny

Хусаинова Илюза Ильгизовна — кандидат медицинских наук, врач-онколог, заведующая отделением паллиативной медицинской помощи №3 Набережночелнинского филиала ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала»

423803, г. Набережные Челны, пр. Набережночелнинский, д. 18А, тел. +7-987-236-31-44, e-mail: kh.ilyuza@gmail.com, SPIN-код: 2126-1310, Researcher ID: 8425-2023, ORCID ID: 0000-0002-1655-2905

Khusainova Ilyuza I. — Cand. of Sci. (Med.), oncologist, head of palliative care department №3 of the Naberezhnye Chelny Branch of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after prof. M.Z. Sigal 18A Naberezhnochelninskiy Ave., Naberezhnye Chelny, 423803, Russian Federation, tel. +7-987-236-31-44, e-mail: kh.ilyuza@gmail.com, SPIN-code: 2126-1310, Researcher ID: 8425-2023, ORCID ID: 0000-0002-1655-2905

Реферат. В современной онкологии особое внимание уделяется «персонализированной» медицине, что подразумевают стратегию повышения эффективности с помощью таргетной терапии. Аналогичные попытки достижения точности предпринимаются и в онкохирургической практике. Картирование сторожевых лимфатических узлов активно внедряется в хирургическое стадирование рака эндометрия. ICG картирование позволяет снизить заболеваемость, связанную с регионарной лимфаденэктомией, при этом получая равнозначную прогностическую информацию о состоянии лимфатических узлов. Опыт применения индоцианинового зеленого в нашей клинике для определения сторожевых лимфатических узлов при раке эндометрия низкого и среднего риска лимфоваскулярной инвазии представляется перспективной в обеспечении адекватного интраоперационного стадирования. Внедрение данной методики в схему ведения пациентов позволит значительно снизить риск послеоперационных осложнений, связанных с лимфаденэктомией, без опасного влияния на прогноз течения заболевания.

Ключевые слова: рак эндометрия, картирование сторожевых лимфатических узлов, индоцианин зеленый, регионарная лимфаденэктомия, обзор литературы.

Abstract. In modern medical oncology, special attention is paid to «personalized» medicine, which implies a strategy to increase efficiency with the help of targeted therapy. Similar attempts to achieve accuracy are being made in oncosurgical practice. Sentinel lymph node (SLN) mapping is being actively implemented in the surgical staging of endometrial cancer. ICG mapping of the SLN can reduce the morbidity associated with regional lymphadenectomy while providing equivalent prognostic information about the status of the lymph nodes. The experience of using indocyanine green in our clinic of patients with endometrial cancer of low and moderate risk of lymphovascular invasion to identify sentinel lymph nodes seems to be promising in providing adequate intraoperative staging. The introduction of this technique into the management will significantly reduce the risk of postoperative complications associated with lymphadenectomy, without affecting the prognosis of the disease.

Key words: endometrial cancer, sentinel lymph node mapping, indocyanine green, regional lymphadenectomy, literature review.

Введение

Показатель среднегодового темпа прироста заболеваемости раком эндометрия в России составляет около 3% в год. За 20 лет данный показатель вырос на 87,8%. Наивысший показатель заболеваемости — 98,1 случая на 100 тыс. женского населения соответствует возрасту 65-69 лет [1], что является неблагоприятным прогностическим фактором для своевременного восстановления в послеоперационном периоде и усложняет проведение рутинной лимфаденэктомии по всей радикальной строгости.

При ранней стадии заболевания проводится хирургическое вмешательство с регионарной лимфаденэктомией, которая предоставляет прогностическую информацию и выявляет пациенток высокого риска, нуждающихся в адъювантной терапии [2]. Однако остаются разногласия относительно этой процедуры после сообщений об отсутствии пользы в плане безрецидивной или общей выживаемости в двух крупных рандомизированных исследованиях, оценивающих роль лимфаденэктомии при раке эндометрия [3, 4]. Более того, радикальная тазовая и парааортальная лимфаденэктомии связаны с сопутствующими заболеваниями, такими как лимфедема, образование лимфокист и повреждение генитально-бедренного нерва [5, 6]. Картирование сторожевых лимфатических узлов (SLN), информирующих о статусе узла, позволяет избежать хирургических осложнений, полученных в результате рутинной регионарной лимфаденэктомии [7].

Основная часть

В 1988 году определение стадии рака эндометрия по FIGO перетерпело большие изменения в связи с переходом от клинической к хирургическому виду стадирования [8]. Ранее распространенность рака эндометрия по FIGO основывалась только на двух критериях: у пациенток I стадии опухоль клинически ограничивалась маткой, а у пациенток 2 стадии заболевание распро-

странялось за пределы матки. В наши дни в систему стадирования теперь включаются вид опухоли, глубина инвазии в миометрий, местное и регионарное распространение, метастазирование в лимфатические узлы и отдаленные метастазы.

Ценность хирургического стадирования пациентов с раком эндометрия заключается в возможности планирования терапии, оценки методов лечения, прогнозирования исходов заболевания и облегчения понимания между медицинскими работниками.

Рутинная лимфаденэктомия привела к значительному повышению числа клинических случаев увеличения стадии рака эндометрия в большую сторону, выставленную по данным инструментальных методов диагностики. Однако риск метастазирования в лимфатические узлы на ранних стадиях опухолей низкой степени злокачественности относительно низок, а потенциальные осложнения, полученные в результате рутинной лимфаденэктомии, могут превышать над преимуществами [9].

В многочисленных исследованиях предпринимались попытки оценить влияние рутинной лимфаденэктомии на выживаемость. В 2020 году был проведен мета-анализ 13 крупных ретроспективных исследований с включением более 7000 пациенток с раком эндометрия высокого риска, где была проанализирована выживаемость пациенток после тазовой и комбинированной (тазовой и поясничной) ЛАЭ [10]. Такой же мета-анализ был проведен и в 2018 году с участием 2793 пациенток. И в первом и во втором случае выявили значительное увеличение 5-летней общей и безрецидивной выживаемости при комбинированной лимфаденэктомии, по сравнению с группой пациенток, у которых была выполнена только тазовая лимфаденэктомия [11].

Имеются данные, представленные в мета-анализе 2017 года с участием 1850 пациенток с абсолютно противоположными показателями общей и безрецидивной выживаемости.

мости, в зависимости от проведенной лимфаденэктомии либо при отказе от нее. Исследователи указали на отсутствие преимуществ в общей и безрецидивной выживаемости, однако указали на качество жизни пациенток, перенесших лимфаденэктомию. У них имелся значительно более высокий риск развития послеоперационных осложнений, таких как лимфедема [12].

Данные и предшествующие исследования привели к постепенному внедрению картирования сторожевых лимфатических узлов в онкохирургическую практику.

Впервые картирование SLN получило признание при лечении рака вульвы в проспективных рандомизированных исследованиях GROINSS-V, которые продемонстрировали приемлемый риск рецидива и утвердили картирование SLN в качестве стандарта лечения при раннем раке вульвы T1-T2 (≤ 4 см) [13].

Относительно низкая частота лимфатических метастазов и сомнительное преимущество рутинной лимфаденэктомии для выживаемости при раннем раке эндометрия оценивают роль картирования SLN как приемлемую стратегию оценки лимфатических узлов.

Эксперты NCCN и ESGO придерживаются мнения, что биопсия сторожевых лимфоузлов при отсутствии лабораторно визуализируемых микрометастазов является актуальной в наше время [14, 15]. Несомненно, при введении БСЛУ в хирургию рака эндометрия необходима преимущество получения ультрастадирования, для определения риска выявления микрометастазов посредством морфологического исследования [15, 16]. Результаты мета-анализа 6 крупных рандомизированных исследований от 2019 года подтвердили, что у больных РЭ с низкой и промежуточной степенью риска метастазирования картирование сторожевых лимфоузлов эффективнее, чем системная лимфаденэктомия при стадировании заболевания [16, 17]. В исследование было включено 3 536 пациенток, 1 249 которым было выполнено карти-

рование с удалением СЛУ, а 2 287 — перенесли лимфаденэктомию. Метастатически пораженные тазовые лимфоузлы были обнаружены у 184 из 1 249 (14,7%) пациенток, которым проводилось картирование сторожевых узлов, и у 228 из 2 287 (9,9%) с лимфаденэктомией [17].

Преимущества картирования сторожевых лимфоузлов связана с меньшим риском интра- и послеоперационных осложнений, в том числе развития лимфедемы нижних конечностей. Ретроспективное когортное исследование, проведенное в 2020 году, изучило результаты различных методов лечения рака эндометрия за период с 2013 по 2018 гг. Пациентки были распределены на 4 группы: в 1 группу вошли пациентки с гистерэктомиями, во 2 группу — гистерэктомия с БСЛУ, 3 группу составили пациентки, которым были выполнены гистерэктомия + лимфаденэктомия, 4 группа — гистерэктомия + лимфаденэктомия + БСЛУ. Авторы не выявили различий в частоте развития послеоперационных осложнений между 1 и 2 группами пациенток. Лимфаденэктомия в 3-й и 4-й группах была связана с большим риском интра- и послеоперационных осложнений, в том числе развития лимфедемы нижних конечностей [18]. Исходя из вышеописанных исследований, можно сделать вывод, что БСЛУ не ухудшает онкологические исходы, напротив, демонстрирует меньшее количество осложнений по сравнению с рутинной лимфаденэктомией.

Существуют различные методики картирования SLN в онкогинекологии. Колориметрические методы предполагают визуальное обнаружение лимфатических каналов и узлов с использованием цветных красителей в белом свете. Эти методы требуют наименее сложного оборудования и применимы для открытых, лапароскопических и роботизированных подходов. Используются такие красители, как изосульфановый синий либо метиленовый синий, одобренные FDA для картирования лимфатических узлов.

Радионуклеарные методы предполагают инъекции радиоактивно меченого коллоида технеция 99 (Tc99). Обнаружение меченных изотопов проводится с помощью ядерной визуализации и/или интраоперационных гамма-счетчиков и является одним из оригинальных методов картирования SLN, используемых при лечении рака молочной железы, меланомы и вульвы [19, 20]. Данный метод часто используют совместно с синим красителем или индоцианиновым зеленым для оптимизации частоты выявления [21]. Преимуществом меченых радиоактивностью изотопов является проникновение сигнала через глубокие ткани, что может быть полезным у пациенток с раком эндометрия, где узловое образование могут быть жировыми, а лимфодренаж непредсказуемым. Следует понимать, что в ядерной медицине требуется отдельная процедура инъекции, что увеличивает стоимость и неудобства.

Метод, обсуждаемый в данной статье, — это способ применения ближнего инфракрасного диапазона, при котором используется ICG — водорастворимый трикарбоцианиновый краситель, который излучает флуоресцентный сигнал в ближнем инфракрасном диапазоне (NIR), и он разрешен FDA для визуализации сосудов и гепатобилиаров. Картирование лимфатических узлов — это неофициальное применение препарата. Оптимальное выявление SLN происходит, когда хирург разводит препарат до концентрации 0,5-1,25 мг/мл стерильной водой и использует 2-4 мл [22, 23]. Томографы NIR используются для приема длины волны 830 нм, излучаемой ICG, и визуализации красителя ICG. Томографы NIR доступны для лапаротомии, лапароскопии и роботизированной хирургии. ICG проникает в ткани, а сигнал от него визуализируется в режиме реального времени во время вскрытия, сочетая преимущества колориметрических и радионуклидных методов. Было показано, что ICG превосходит метод синих красителей для выявления сторожевых лимфа-

тических узлов у пациенток с ожирением [24-26]. Единственным недостатком этого индикатора является требование специализированного оборудования для визуализации NIR. Риск нежелательных явлений при ICG чрезвычайно низок (1/42 000 анафилактики); однако его следует избегать пациентам с тяжелой аллергией на йод или печеночной недостаточностью, поскольку он полностью выводится печенью.

Места инъекций индикатора при раке эндометрия были исследованы в нескольких наблюдательных исследованиях. Оценивалось субсерозное введение в дно матки либо более глубокое — миометрий [27, 28], а также инъекции в субэндометриальные опухоли под контролем гистероскопа [29, 30]. Несмотря на то, что эти методы обеспечивают более высокие показатели выявления парааортального метастазирования [29], инъекция в шейку матки оказались наиболее предпочтительными, поскольку они просты в выполнении и обеспечивают самые высокие показатели выявления SLN [31, 32]. Индикатор вводится медленно в подслизистую оболочку или поверхностную строму шейки матки, чтобы максимизировать поглощение лимфы и свести к минимуму окрашивание глубоких тканей малого таза. Все больше данных свидетельствует о том, что использование инъекции в шейку матки в качестве метода введения красителя приводит к увеличению частоты выявления и чувствительности на 10% и 5% соответственно по сравнению с использованием инъекций в строму матки [33].

Собственный опыт применения картирования SLN, маркированных индоцианином зеленым

В период с 9 января по 1 ноября 2023 г. было проведено картирование сторожевых лимфатических узлов 10 пациенткам при раке эндометрия в условиях Набережночелнинского филиала ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала». Средний возраст

пациенток составил $64,7 \pm 3,58$ лет (табл. 1). В исследование были включены пациентки с промежуточной группой риска рака эндометрия с эндометриоидным гистологическим типом (I-II ст., G1-2), которым показана лимфодиссекция с целью хирургического стадирования.

Методика выполнения. В исследовании использовали предварительно разведенный краситель индоцианин зеленый (Вердайн) до концентрации 2,5 мг/мл (25 мг порошка на 10 мл стерильной воды). Раствор вводили с помощью игл для внутримышечных инъекций в подслизистый слой и строму шейки матки на 3 и 9 часах условного циферблата. Картирование осуществляли при помощи эндоскопической флюоресцентной визуализации компании Olympus ELITE II OTV-S200/CLV-S200-IR в режиме реального времени. ICG краситель позволил визуализировать лимфатические протоки в широкой связке матки с обеих сторон, в области запираемых ямок, вдоль подвздошных и парааортальных сосудов. Срочное гистологическое исследование сигнальных лимфоузлов проводили в гистологической лаборатории диспансера (техника проведения ультрастадирования не использовалась). Решение о выполнении тазовой лимфодиссекции принимали на основании предоперационных данных инструментального обследования, степени дифференцировки опухоли, а также по данным срочного гистологического исследования.

Результаты

Все операции были проведены лапароскопическим доступом в стандартных точках, удаление матки с придатками производили через влагалище. Исследованию подверглись пациентки с низкой и промежуточной группой риска. На диагностическом этапе (МРТ) и интраоперационно изменений в регионарных лимфоузлах обнаружено не было. Во всех случаях было выполнено ис-

следование SLN без проведения регионарной лимфаденэктомии. У всех пациенток выявлены и удалены сторожевые лимфатические узлы с обеих сторон, в 3-х случаях они располагались в запираемой ямке, у 5-ти — вдоль наружных подвздошных сосудов, в 1 случае выявлены бифуркационные лимфатические узлы, а 1 пациентке был картирован и удален парааортальный лимфатический узел.

При проведении картирования SLN метастатического поражения по результатам срочного и планового гистологического исследования выявлено не было. Среднее количество проведенных в стационаре койко-дней составило $2,3 \pm 0,64$ (табл. 1).

Обсуждение

Впервые биопсия сторожевых лимфатических узлов была включена в стандарты диагностики и лечения рака эндометрия американской ассоциацией онкологов (NCCN) в 2014 году.

В базе данных PubMed имеются систематические обзоры литературы, показывающие диагностическую ценность картирования SLN у пациенток с раком эндометрия низкого и промежуточного риска. Отражены превосходные результаты с отрицательным прогностическим значением 100% (95% ДИ = 98,8%-100%) при опухолях 1 и 2 степени и 99,2% (95% ДИ = 97,9%-99,9%) в исследованиях, включающих также эндометриоидные опухоли 3 степени злокачественности [34].

Эндометрий занимает срединное центральное положение в полости малого таза, приобретая, таким образом, два различных пути оттока лимфы: правый и левый [35]. Двусторонний метод обнаружения сторожевых лимфоузлов ранее использовался и при других органах, расположенных по средней линии с достаточно многообещающими результатами [36]. В исследовании, проведенном Martinelli et al. [37], частота двустороннего выявления SLN составила от 89% до 19%, в то время как в исследовании, проведенном

Таблица 1. Результаты исследования
Table 1. The results of the study

№	Возраст	Стадия рака TNM	Степень злокачественности	Объем лимфодиссекции	Длительность послеоперационной госпитализации	Расположение л/у	Осложнения
1	67	pT1aN0M0	G1	СЛУ	2	Запирательная ямка	нет
2	65	pT1aN0M0	G2	СЛУ	2	Вдоль НПА	нет
3	59	pT1bN0M0	G2	СЛУ	2	Бифуркационные	нет
4	64	pT1aN0M0	G2	СЛУ	2	Вдоль НПА	нет
5	66	pT1bN0M0	G1	СЛУ	2	Запирательная ямка	нет
6	72	pT1aN0M0	G1	СЛУ	3	Вдоль НПА	нет
7	64	pT1bN0M0	G1	СЛУ	2	Вдоль НПА	нет
8	59	pT1aN0M0	G2	СЛУ	4	Вдоль аорты	нет
9	65	pT1bN0M0	G1	СЛУ	2	Вдоль НПА	нет
10	66	pT1aN0M0	G1	СЛУ	2	Запирательная ямка	нет

Torné et al. [38], объединенный двусторонний показатель обнаружения SLN составил 56% (95% ДИ: 48-64%). Следовательно, достижение высоких показателей двустороннего выявления SLN при раке эндометрия являются обязательным компонентом при внедрении картирования SLN в качестве рутинного компонента в клинической практике.

Лапароскопическая и роботизированная хирургии были связаны с более высокой частотой выявления SLN и чувствительностью по сравнению с лапаротомным доступом. Пилотное исследование, проведенное Mais и соавт. [39], показало, что высокие показатели выявления, достигаемые с помощью лапароскопии, не могут быть воспроизведены с помощью лапаротомии. Различные показатели выявления SLN, наблюдаемые

при лапароскопии или лапаротомии, могут зависеть от различных временных интервалов, прошедших между введением красителя в шейку матки и оценкой хирургического SLN в области малого таза. Фактически, этот временной интервал всегда оказывался короче в случае лапароскопии, чем при лапаротомии.

Индоцианиновый зеленый представляет собой реальную альтернативу более традиционным методам картирования сторожевых лимфатических узлов, а интерес, связанный с этим многообещающим индикатором, растет. Мета-анализ, проведенный Ruscito et al. [40, 41], продемонстрировал, что ICG картирование SLN, по-видимому, эквивалентно комбинации синих красителей и Tc-99m. Благодаря хорошему профилю токсичности

и простоте выполнения, метод ICG картирования SLN должен быть рекомендован в качестве стандартизации.

Выводы

Хирургическое стадирование с картированием лимфатических узлов является стандартом лечения рака эндометрия в большинстве стран, заменяя рутинную диссекцию лимфатических узлов [42]. Метастазирование в лимфатические узлы является наиболее важным фактором риска при раке эндометрия. ICG картирование SLN является выполнимым методом и хорошей альтернативой лимфодиссекции, особенно в сочетании с ультрастажированием для выявления микрометастазов [43, 44]. Помимо диагностического и прогностического значений, при ICG картирование SLN возможна ранняя реабилитация больных в послеоперационном периоде, что является хорошим примером индивидуального подхода к пациентам. Существующее обзорное исследование мнений пациентов о картировании SLN уже показало, что пациенты выступают за картирование SLN при раке эндометрия низкого и промежуточного риска [45]. Данные предпочтения необходимо учитывать при консультировании пациентов по поводу хирургического лечения предполагаемой ранней стадии рака эндометрия.

Таким образом, картирование SLN с помощью ICG является выполнимым методом с высокой частотой выявления и отрицательной прогностической ценностью при раке эндометрия низкого и среднего риска. Поэтому, учитывая частоту метастазирования в лимфатические узлы, данный метод следует применять при лечении пациенток с раком эндометрия, поскольку метастазирование в лимфатические узлы является важным прогностическим фактором, а картирование SLN может привести к смене стадии с минимальными хирургическими последствиями. Наши результаты подтверждают мнение о том, что рутинная лимфаденэктомия может быть без-

опасно отменена у пациенток с раком эндометрия низкого и среднего риска, которые успешно прошли процедуры двустороннего картирования SLN.

Литература

1. Рак тела матки и саркомы матки. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2021 г.
2. Di Donato V., Giannini A., and Bogani G. Recent Advances in Endometrial Cancer Management // *J. Clin. Med.* — 2023. — Mar. — 12 (6). — P. 2241.
3. Frost J.A., Webster K.E., Bryant A., et al. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2017. — Oct 2. — 10 (10). — CD007585
4. Si M., Jia L., Song K., et al. Role of Lymphadenectomy for Uterine Sarcoma: A Meta-Analysis // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2017. — Jan. — 27 (1). — P. 109-116.
5. Helgers R.J.A., Winkens B., Slangen B.F.M., et al. Lymphedema and Post-Operative Complications after Sentinel Lymph Node Biopsy versus Lymphadenectomy in Endometrial Carcinomas — A Systematic Review and Meta-Analysis // *J. Clin. Med.* — 2020. — Dec 31. — 10 (1). — P. 120.
6. Hwang J.H., Kim B.W. The incidence of postoperative symptomatic lymphocele after pelvic lymphadenectomy between abdominal and laparoscopic approach: a systematic review and meta-analysis // *Surg. Endosc.* — 2022. — Oct. — 36 (10). — P. 7114-7125.
7. Persson J., Salehi S., Bollino M., et al. Pelvic Sentinel lymph node detection in High-Risk Endometrial Cancer (SHREC-trial)-the final step towards a paradigm shift in surgical staging // *Eur. J. Cancer.* — 2019. — Jul. — 116. — P. 77-85.
8. Mikuta J.J. International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of endometrial cancer 1988 // *Cancer.* — 1993. — 71. — P. 1460-3.
9. Rungruang B., Olawaiye A.B. Comprehensive surgical staging for endometrial cancer // *Rev. Obstet. Gynecol.* — 2012. — 5. — P. 28-34.
10. Petousis S., Christidis P., Margioulas-Siarkou C., et al. Combined pelvic and paraaortic is superior to only pelvic lymphadenectomy in intermediate and high-risk endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis // *Arch Gynecol. Obstet.* — 2020. — 302 (1). — P. 249-63.
11. Guo W., Cai J., Li M., et al. Survival benefits of pelvic lymphadenectomy versus pelvic and para-aortic lymphadenectomy in patients with endometrial cancer: A meta-analysis // *Medicine (Baltimore).* — 2018. — 97 (1).
12. Frost J.A., Webster K.E., Bryant A., Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2017. — 10 (10).

13. Grootenhuis N.C.T., Van Der Zee A.G.J., Van Doorn H.C., et al. Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the GROningen INternational Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V) I // *Gynecol. Oncol.* — 2016. — 140. — С. 8-14.
14. Бершвили А.И., Ли О.В., Кочоян Т.М., и др. Сторожевые лимфатические узлы при раке тела матки // *Опухоли женской репродуктивной системы.* — 2017. — 17 (2). — С. 68-74.
15. Антонова И.Б., Алешикова О.И., Ригер А.Н., Мамурова Г.А. Диагностическая значимость лимфаденэктомии и биопсии сторожевого лимфоузла у пациенток с I и II стадией рака тела матки // *Доктор.Ру.* — 2021. — 20 (8). — С. 59-63.
16. Кочатов А.В., Харлов Н.С. Биопсия сторожевых лимфатических узлов, маркированных индоцианином зеленым, в хирургическом лечении рака эндометрия: обзор литературы и собственный опыт // *Сибирский онкологический журнал.* — 2019. — 18 (2). — С. 52-7.
17. Bogani G., Murgia F., Ditto A., Raspagliesi F. Sentinel node mapping vs. lymphadenectomy in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis // *Gynecol. Oncol.* — 2019. — 153 (3). — P. 676-83.
18. Accorsi G.S., Paiva L.L., Schmidt R., et al. Sentinel Lymph Node Mapping vs Systematic Lymphadenectomy for Endometrial Cancer: Surgical Morbidity and Lymphatic Complications // *J. Minim. Invasive Gynecol.* — 2020. — 27 (4). — P. 938-45.
19. Veronesi U., Paganelli G., Viale G., et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — 349. — P. 546-53.
20. Gipponi M., Di Somma C., Peressini A., et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with Stage I/II melanoma: Clinical experience and literature review // *J. Surg. Oncol.* — 2004. — 85. — P. 133-40.
21. Ballester M., Dubernard G., Lecuru F., et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: A prospective multicentre study (SENTI-ENDO) // *Lancet Oncol.* — 2011. — 12. — P. 469-76.
22. Jewell E.L., Huang J.J., Abu-Rustum N.R., et al. Detection of sentinel lymph nodes in minimally invasive surgery using indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging for uterine and cervical malignancies // *Gynecol. Oncol.* — 2014. — 133. — P. 274-7.
23. Rossi E.C., Ivanova A., Boggess J.F. Robotically assisted fluorescence-guided lymph node mapping with ICG for gynecologic malignancies: A feasibility study // *Gynecol. Oncol.* — 2012. — 124. — P. 78-82.
24. Sinno A.K., Fader A.N., Roche K.L., et al. A comparison of colorimetric versus fluorometric sentinel lymph node mapping during robotic surgery for endometrial cancer // *Gynecol. Oncol.* — 2014. — 134. — P. 281-6.
25. Tanner E.J., Sinno A.K., Stone R.L., et al. Factors associated with successful bilateral sentinel lymph node mapping in endometrial cancer // *Gynecol. Oncol.* — 2015. — 138. — P. 542-7.
26. Holloway R.W., Ahmad S., Kendrick J.E., et al. A prospective cohort study comparing colorimetric and fluorescent imaging for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer // *Ann. Surg. Oncol.* — 2017. — 24 (7). — P. 1972-1979.
27. Burke T.W., Levenback C., Tornos C., et al. Intra-abdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: Results of a pilot study // *Gynecol. Oncol.* — 1996. — 62. — P. 169-73.
28. Holub Z., Jabor A., Kliment L. Comparison of two procedures for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer: A pilot study // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* — 2002. — 23. — P. 53-7.
29. Niikura H., Kaiho-Sakuma M., Tokunaga H., et al. Tracer injection sites and combinations for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer // *Gynecol. Oncol.* — 2013. — 131. — P. 299-303.
30. Perrone A.M., Casadio P., Formelli G., et al. Cervical and hysteroscopic injection for identification of sentinel lymph node in endometrial cancer // *Gynecol. Oncol.* — 2008. — 111. — P. 62-7.
31. Abu-Rustum N.R., Khoury-Collado F., Pandit-Taskar N., et al. Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: Is it the answer to the surgical staging dilemma? // *Gynecol. Oncol.* — 2009. — 113. — P. 163-9.
32. Rossi E.C., Jackson A., Ivanova A., Boggess J.F. Detection of sentinel nodes for endometrial cancer with robotic assisted fluorescence imaging: Cervical versus hysteroscopic injection // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2013. — 23. — P. 1704-11.
33. Rossi E.C., Kowalski L.D., Scalici J., et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): A multicentre, prospective, cohort study // *Lancet Oncol.* — 2017. — 18. — P. 384-392.
34. Burg L.C., Verheijen S., Bekkers R.L.M. The added value of SLN mapping with indocyanine green in low- and intermediate-risk endometrial cancer management: a systematic review and meta-analysis // *J. Gynecol. Oncol.* — 2022 Sep. — 33 (5).
35. Ballester M., Dubernard G., Lécuru F., et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO) // *Lancet Oncol.* — 2011. — 12. — P. 469-76. doi: 10.1016/S1470-204570070-5

36. Sadeghi R., Gholami H., Zakavi S.R., et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy for inguinal lymph node staging of penile squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis of the literature // *J. Urol.* — 2012. — 187. — P. 25-31.
doi: 10.1016/j.juro.2011.09.058
37. Martinelli F., Ditto A., Bogani G., et al. Laparoscopic sentinel node mapping in endometrial cancer following hysteroscopic injection of indocyanine green // *J. Minim. Invasive Gynecol.* — 2016. — 23. — P. S99-S100. doi: 10.1016/j.jmig.2016.08.244
38. Torné A., Pahisa J., Vidal-Sicart S., et al. Transvaginal ultrasound-guided myometrial injection of radiotracer (TUMIR): a new method for sentinel lymph node detection in endometrial cancer // *Gynecol. Oncol.* — 2013. — 128. — P. 88-94.
doi: 10.1016/j.ygyno.2012.10.008
39. Mais V., Peiretti M., Gargiulo T., et al. Intraoperative sentinel lymph node detection by vital dye through laparoscopy or laparotomy in early endometrial cancer // *J. Surg. Oncol.* — 2010. — 101. — P. 408-12.
doi: 10.1002/jso.21496
40. Argon A.M., Duygun U., Acar E., et al. The use of periareolar intradermal Tc-99m tin colloid and peritumoral intraparenchymal isosulfan blue dye injections for determination of the sentinel lymph node // *Clin. Nucl. Med.* — 2006. — 31. — P. 795-800.
41. Ruscito I., Gasparri M.L., Braicu E.I., et al. Sentinel Node Mapping in Cervical and Endometrial Cancer: Indocyanine Green Versus Other Conventional Dyes — A Meta-Analysis // *Ann. Surg. Oncol.* — 2016. — 23. — P. 3749-56.
42. Concin N., Matias-Guiu X., Vergote I., et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2021. — 31. — P. 12-39.
43. Koskas M., Rouzier R., Amant F. Staging for endometrial cancer: the controversy around lymphadenectomy — Can this be resolved? // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* — 2015. — 29. — P. 845-857.
44. Abdullah N.A., Huang K.G., Casanova J., et al. Sentinel lymph node in endometrial cancer: a systematic review on laparoscopic detection // *Gynecol. Minim Invasive Ther.* — 2013. — 2. — P. 75-78.
45. Aarts J.W., Burg L.C., Kasius J.C., et al. Patients' and gynecologists' views on sentinel lymph node mapping in low- and intermediate-risk endometrial cancer: a Dutch vignette study // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2020. — 30. — P. 813-818.

© Н.Г. Семикоз, А.С. Чегоненко, 2024

УДК 6616.831-006-07-08 • DOI: 10.32000/2078-1466-2024-2-112-121

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.Г. Семикоз^{1,2}, А.С. Чегоненко²

¹Республиканский онкологический центр им. проф. Г.В. Бондаря МЗ Донецкой Народной Республики, г. Донецк

²ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» МЗ РФ, г. Донецк

MODERN APPROACHES TO DIAGNOSING AND TREATING PRIMARY BRAIN TUMOURS (LITERATURE REVIEW)

N.G. Semikoz^{1,2}, A.S. Chegonenko²

¹G.V. Bondar Republican Cancer Center, Donetsk

²Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk

Семикоз Наталия Григорьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и радиологии им. акад. Г.В. Бондаря ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» МЗ РФ, заведующая радиологическим отделением №3 Республиканского онкологического центра им. проф. Г.В. Бондаря МЗ Донецкой Народной Республики
283092, г. Донецк, ДНР, РФ, ул. Полоцкая, д. 2а, тел. +7-949-334-77-93, e-mail semikoz@interdon.net, ORCID ID: 0009-0004-9229-732X

Semikoz Nataliya G. — Doct. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Oncology and Radiology named after Acad. G.V. Bondar of the Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Head of Radiology Department №3 of the G.V. Bondar Republican Cancer Center
2a Polotskaya Str., Donetsk, 283092, Donetsk People's Republic, Russian Federation, tel. +7-949-334-77-93, e-mail semikoz@interdon.net, ORCID ID: 0009-0004-9229-732X

Реферат. Лечение опухолей головного мозга остается актуальной проблемой в силу вариативности гистологических форм и особенностей локализации. Классические методы лечения демонстрируют эффективность не первое десятилетие, однако не позволяют добиться максимально возможного эффекта. Опухоли ЦНС продолжают ассоциироваться с неблагоприятными исходами и низкой выживаемостью. Повышение эффективности возможно посредством внедрения персонализированного подхода к лечению таких пациентов. Статья посвящена обзору существующих методов диагностики и лечения опухолей данной локализации — от самых ранних до самых современных. Особое внимание уделено радиотерапевтическому аспекту, внедрение которого как в сочетании с другими направлениями лечения, так и самостоятельного метода существенно повышает продолжительность и качество жизни пациентов. Применение расщепленного курса радиотерапии с медикаментозной поддержкой является обоснованно целесообразным и позволяет пациентам легче переносить лечение, без выраженных лучевых реакций и осложнений. Радиотерапия может быть использована как при опухолях высокой и низкой степени злокачественности, так и при рецидивах, нерадикальном удалении опухоли, или при отказе пациента от оперативного лечения.

Ключевые слова: опухоль головного мозга, радиотерапия, лучевая диагностика, иммунотерапия, иммуногистохимия, химиотерапия, нейрохирургия.

Abstract. Treatment of brain tumors remains an urgent problem due to the variability of histological forms and localization features. Classical methods of treatment have been demonstrating effectiveness for decades, but they do not allow achieving the maximum possible effect. CNS tumors continue to be associated with unfavorable outcomes and low survival. Efficiency improvement is possible through the introduction of a personalized approach to the treatment of such patients. The article is devoted to the review of existing methods of diagnosis and treatment of tumors of this localization — from the earliest to the most modern. Special attention is paid to the radiotherapeutic aspect, the introduction of which, both in combination with other areas of treatment and an independent method, significantly increases the duration and quality of life of patients. The use of a split course of radiotherapy with drug support is reasonably appropriate and allows patients to tolerate treatment more easily, without pronounced radiation reactions and complications. Radiotherapy can be used both for tumors of high and low malignancy, as well as for relapses, non-radical removal of the tumor, or if the patient refuses surgical treatment.

Key words: brain tumor, radiotherapy, radiation diagnostics, immunotherapy, immunohistochemistry, chemotherapy, neurosurgery.

Согласно актуальному рейтингу распространенности онкологических заболеваний, опубликованному Международным агентством по исследованию рака, Россия занимает 5-е место по количеству смертей среди онкологических больных по всему миру [1]. Если 10 лет назад опухоли центральной нервной системы (ЦНС) встречались у 4-5 человек на 100 тыс. населения, то сегодня распространенность опухолей данной локализации достигает 8-10 на 100 000 человек [2].

На настоящий момент насчитывается более 150 видов опухолей головного мозга [3]. Наибольший клинический интерес представляет гистологическая группа нейроэпителиальных опухолей. Среди всех опухолей головного мозга нейроэпителиальные новообразования ЦНС составляют 60% [4]. В свою очередь, глиальные опухоли, являясь подгруппой нейроэпителиальных, встречаются в практике врача-онколога и нейрохирурга чаще других подтипов опухолей ЦНС. Глиальные опухоли подразделяются в морфологической классификации на: а) астроцитарные опухоли (самый распространенный подвид — глиобластома мозга), б) олигодендроглиальные опухоли (олигодендроглиома), в) смешанные глиомы (олигоастроцитомы), г) эпендимальные опухоли (эпендимома), д) нейроэпителиальные опухоли неясного происхождения (глиоматоз мозга) [5]. Каждая форма опухоли имеет свою собственную морфологию, объединяясь с другими новообразованиями, тем не менее, такими цитологическими признаками злокачественности нейроэпителиальных опухолей, как: ядерный атипизм, наличие митозов, наличие некрозов и наличие пролиферации эндотелия. Этиология опухолей ЦНС до конца неизвестна, не обнаруживается четкой корреляции с окружающей средой, типом питания, профессиональной деятельностью.

Дополнением к общепринятой теории стало исследование немецких ученых, опубликованное в декабре 2022 г. в журнале

«The Lancet Oncology», выявившее взаимосвязь между облучением во время проведения компьютерной томографии (КТ) в детском возрасте и развитием новообразований головного мозга у взрослого человека [6]. Исследования прописывают самую низкую медиану эффективной (эквивалентной) дозы ионизирующего излучения (ERD) в 2 мЗв рутинному исследованию КТ головы, при самой высокой медиане ERD — в 31 мЗв, связанной с многофазным исследованием КТ брюшной полости и таза. В данное исследование вошли пациенты в количестве 658 тысяч человек, которым делали компьютерную томографию головного мозга или шеи до 22 лет. Среднее время наблюдения составило чуть более 5,5 года. За этот временной отрезок было выявлено почти 200 случаев злокачественных опухолей головного мозга, включая и 121 глиому, а средняя доза облучения равнялась 47,5 мГр среди всех участников эксперимента и 76 мГр среди пациентов с опухолью мозга. Исследователи считают, что КТ в детском возрасте должно быть максимально обоснованно и проводиться только при самых низких дозах облучения.

Вышеописанное исследование логично, научно обосновано и рекомендовано к применению, так как методы лучевой диагностики стали неотъемлемой частью постановки диагноза, в том числе и при новообразованиях головного мозга. Несмотря на большой объем проводимых на сегодняшний день лучевых методов исследования в изучении головного мозга, отдается предпочтение таким методам как КТ и магнитно-резонансная томография (МРТ) [7]. Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова представил исследование, в котором демонстрируется эффективность удачного сочетания диагностических свойств МРТ и ПЭТ с мечеными аминокислотами. Для такого исследования может использоваться не только комбинированный аппарат ПЭТ-МРТ, но и данные, полученные на отдельных МРТ и ПЭТ-КТ.

Несмотря на то, что данная прогрессивная в нейроонкологии методика еще не так широко внедрена, и актуальными в наиболее точной оценке эффективности лечения глиом высокой степени злокачественности являются критерии RANO (международной группы Response Assessment in Neuro-Oncology), которые оцениваются через КТ и МРТ, практикующие врачи для оценки динамики воспользуются в большей степени лучевыми методами, а в меньшей — клинической картиной состояния больного.

Связано это с тем, что клиника новообразований ЦНС зачастую неспецифична и проявляется общемозговыми симптомами и синдромами. К ним можно отнести головную боль, синдром внутрочерепной гипертензии, рвоту, эпилептический синдром, застойные диски зрительных нервов. Даже общемозговые симптомы и синдромы могут проявляться не у всех пациентов, значительно затрудняя постановку диагноза по клиническим признакам. Так, например, в исследовании, проведенном в Удине (Италия), головная боль встречается у 46% пациентов, а связь эпилептических приступов напрямую не зависит от наличия опухоли в ЦНС [8]. Однако есть данные, что эпилептические приступы оказываются первым и единственным симптомом при растущих глиальных опухолях. Наибольшему риску развития приступов подвержены пациенты с медленно растущей глиомой (низкой степени злокачественности) — 75-90%, а при опухолях высокой степени злокачественности (быстрорастущих глиобластомах) эпилептические приступы случаются лишь у 29-37% пациентов [9]. Более исчерпывающую информацию о взаимосвязи с другими проявлениями и факторами развития можно было бы получить по другим исследованиям о глиальных опухолях, но Европейская и Общая статистика новообразований в России не описывает опухоли ЦНС по разделам МКБ и гистологическим диагнозам, что значительно усложняет изучение отдельных вопросов этой клинически значимой подгруппы опу-

холей, и отдаляет клиницистов от понимания эффективности различных направлений лечения при тех или иных видах опухолей ЦНС. Так, по общим сведениям, в гистологических диагнозах преобладают глиомы II и III степени злокачественности по классификации GRADE, составляющие 66% случаев, среди подтипов которой в большинстве случаев встречается астроцитом (28,4%), за ней следуют олигодендроглиома (18%) и эпендимом (9%) [9]. Несмотря на сравнительно невысокие цифры распространенности, именно группа первичных новообразований головного мозга обуславливает высокий уровень инвалидизации и смертности населения — пятилетняя выживаемость у пациентов с опухолями невысоких I и II степеней злокачественности составляет 65%, а 10-летняя выживаемость достигает лишь 35%, сокращая количество излеченных пациентов практически на половину [10].

Морфологический подтип опухолей по классификации GRADE III-IV отличается быстрой прогрессией, вовлекая значительно больше функционально важных структур головного мозга. Такое течение заболевания приводит к полной и безвозвратной потере трудоспособности, а также высокой смертности при несвоевременном или не персонализированном подборе лечения у этой группы пациентов. Медиана выживаемости при III-IV степени критически низкая и стремится к 11 месяцам, при 5-летней выживаемости — не выше 10%. Даже в более высокотехнологичных по уровню диагностики и лечения странах результаты выживаемости пациентов со злокачественными глиобластомами на сегодняшний день не превышают уровня 8-12 месяцев [11]. В случаях же, когда имеются другие неблагоприятные факторы или опухоль не удается удалить полностью — прогнозы выживаемости резко снижаются от исходно заявленных цифр вне зависимости от группы пациентов. К примерам часто встречаемых неблагоприятных признаков чаще всего относится отек головного мозга и высокая степень злокачественности опухоли головного

мозга. В таких случаях, несмотря на яркие клинические проявления, большая часть пациентов поступает в клинику уже на поздних стадиях процесса, когда неврологическую симптоматику устранить гораздо сложнее.

Международное агентство исследования рака совместно с ВОЗ прогнозирует увеличение в следующие 20 лет количества первичных новообразований головного мозга — прирост новых случаев составит до 10%, а смертность возрастет на 5% [12]. Ввиду этого поиск наиболее оптимальных и эффективных схем лечения данной группы патологий является актуальной не только медицинской, но и социальной проблемой.

В практической онкологии при выборе методов диагностики и тактики лечения общепринято руководствоваться как локальными, так и зарубежными клиническими рекомендациями. Используемые протоколы содержат информацию различного уровня доказательности — А-С в российских рекомендациях и I-III в иностранных. Несмотря на то, что клинические рекомендации непрерывно обновляются, тем не менее, именно в виду размаха достоверности изложенного в них материала они носят больше обобщающий характер, нежели конкретизирующий. Описываемая тактика лечения отдельных ситуаций, как правило, имеет более низкий уровень доказательности и освещает лишь некоторые узконаправленные вопросы. Таким образом, лечебные протоколы, являясь универсальным ориентиром, не раскрывают решение проблемы полностью. По этой причине есть необходимость в более детальном разборе новых тенденций лечения и в дальнейшей разработке оптимальных подходов лечения, так как значительную часть пациентов можно вернуть к полноценной жизни.

Особое внимание следует уделить эффективности лучевой терапии (ЛТ), при назначении которой 5-летняя выживаемость у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности возрастает практически на

треть по сравнению с общими показателями выживаемости у данной категории пациентов, и превышает 90% [13].

Рассмотрим все применяемые на сегодняшний день методы лечения пациентов с новообразованиями головного мозга от широко применяемых десятилетиями — хирургического лечения и химиотерапии, до современных методов — иммунотерапии и радиохирургии. Другие методы, как, например, гипертермия и фотодинамическая терапия в лечении опухолей ЦНС являются экспериментальными и в обзоре не будут рассмотрены, так как их применение на данном этапе исследований существенно не влияет на исход заболевания [14].

Первоначально лечение больных с опухолями ЦНС заключалось в проведении хирургической операции с максимально полным удалением объема опухоли. И только в случае глубокорасположенных опухолей использовали другие методы лечения или их комбинации. Оперативное вмешательство являлось первоочередным методом выбора лечения опухолей ЦНС, что отражено в клинических рекомендациях прошедшего десятилетия. Оперативное вмешательство и по сей день является, бесспорно, эффективным методом удаления опухолей, и в этом направлении проводятся дальнейшие исследования и эксперименты [15].

На сегодняшний день для улучшения качества нейрохирургической помощи применяются нейронавигационные системы, и интраоперационно флуоресцентная навигация с 5-аминолевулиновой кислотой (5-АЛА) [16]. Российский научный центр хирургии РАМН описывает внедренный новейший малоинвазивный метод разрушения труднодоступных глиальных опухолей с помощью криодеструкции. Операция проводится из небольшого разреза с использованием современных систем нейронавигации. Данная методика позволяет эффективно лечить ранее считавшиеся неоперабельными опухоли головного мозга. Принимая во внимание

скорость роста некоторых опухолей ЦНС и количество вовлекаемых значимых зон, стоит отметить, что хирургическое лечение в качестве единственного метода лечения никогда не приводит к полному и длительному излечению больных с опухолями описанной локализации [17]. Медиана выживаемости у пациентов с глиобластомами без лечения составляет 3-6 месяцев, при хирургическом — 6-9 мес., в сочетании операции с лучевой терапией — 9-12 мес., а при комплексном лечении, включающем хирургическое вмешательство с последующей лучевой терапией и химиотерапией с темозоломидом, — 15-18 мес. [18].

Химиотерапия наиболее часто назначается после операции или радиотерапии, а также при рецидивных опухолях, и когда оперативное вмешательство противопоказано. Назначение химиотерапевтического препарата статистически достоверно увеличивает выживаемость и длительность периода без прогрессии у больных с глиомами, медуллобластомами и герминогенными опухолями. Эффективность химиотерапии как самостоятельного метода в борьбе с некоторыми новообразованиями ЦНС колеблется от 20 до 60% [19]. В качестве химиотерапевтических препаратов применяются цитостатики (темозоломид, прокарбазин), нитрозопроизводные (ломустин, кармустин, нимустин, фотемустин, дикарбазин), а также этопозид, тенипозид, винкристин, цисплатин, карбоплатин и паклитаксел. В руководстве по химиотерапии опухолевых заболеваний под редакцией Н.И. Переводчиковой описаны 7 режимов первой линии химиотерапии, среди которых в практической медицине предпочтение отдается режиму PCV — ломустин (CCNU) 100 мг/м² — день 1 + винкристин 1,5 мг/м² — дни 1, 8 + прокарбазин 70 мг/м² — дни 8-21; каждые 6 нед. (при опухолях Grade III), или назначению темозоломида в составе химиолучевой терапии 75 мг/м² — ежедневно на протяжении всего курса ЛТ (при Grade III-IV). Для второй линии

применяется схема EP (этопозид + цисплатин). У больных с рецидивами глиобластомой доказана эффективность назначения бевацизумаба в сочетании с ЛТ, что подняло новую волну интереса к комбинированным методам повторного облучения [19]. В таком сочетании бевацизумаб увеличивает терапевтический коэффициент, благодаря своим сосудистым стабилизирующим эффектам, снижая риск лучевого некроза. С началом изучения молекулярно-генетических факторов развития опухолей головного мозга стало появляться все больше убедительных данных о влиянии на выживаемость, например, статуса MGMT (метилгуанинметилтрансферазы) и экспрессии EGFR (рецептора эпидермального фактора роста) [20].

В других исследованиях определено, что различная скорость роста обусловлена гетерогенностью новообразований ЦНС и их формированием на фоне накопления генетических изменений и мутаций. Изучение структурных особенностей первичных опухолей головного мозга стало привлекать все больше специалистов и нельзя не упомянуть успешные результаты исследований в области иммуногистохимии и иммунотерапии. Так, в отечественных клинических рекомендациях указывается, что большинство глиом (75%) имеют положительную мутацию IDH1R132H (ген изоцитратдегидрогеназы) по результатам иммуногистохимии, и 53,2% классифицированы ВОЗ как опухоли III степени [21].

По новым данным исследований, посвященных изучению фибриноген-подобного белка 2 (FGL2), описано его влияние на трансформацию глиомы низкой степени злокачественности в глиобластому высокой степени злокачественности [22]. Стоит отметить, что FGL2 представляет собой мембранный белок II типа, который высоко экспрессируется как в иммунных клетках хозяина, так и в опухолевых клетках. При нокауте FGL2 в опухолевых клетках запускается специфическая для опухоли активность CD8 + T-клеток,

препятствующая прогрессированию опухоли головного мозга, и статистически достоверно увеличивает продолжение жизни на мышиных моделях.

Развитие наномедицины на основе мРНК происходит чрезвычайно быстро, а накопленные доклинические данные и клинические данные указывают на большие перспективы наномедицины на основе мРНК.

Биотерапевтическая лаборатория Сычуаньского университета в ноябре 2022 г. опубликовала данные, где сконструированная ими система пептидно-опосредованной доставки малых интерферирующих РНК (siRNA) через гемато-энцефалический барьер интраназально продемонстрировала хорошие результаты при лечении глиом. Однако сами авторы отмечают, что даже проведенных 142 клинических испытаний на мышах недостаточно для того, чтобы точно утверждать о высокой эффективности и безопасности для людей. В это же время, группой Луиса Х. Джеральдо были проанализированы данные Атласа генома рака (TCGA), и выявлено, что высокая экспрессия *slit2* тесно коррелирует со снижением выживаемости у пациентов с глиобластомой, а корреляция между высокой экспрессией *slit2* и неблагоприятным исходом наблюдалась как у пациентов с глиомой низкой степени злокачественности (LGG), так и у пациентов с глиобластомой [23]. Таким образом, *Slit2* может усиливать агрессивность и миграцию опухолевых клеток, и терапевтическую резистентность, особенно при колоректальном раке и остеосаркоме. В исследованиях этой же группы было доказано то, что нокаут *slit2* может уменьшить рост опухоли и продлить выживаемость мышей в исследованиях линий глиомы GL261 и CT-2A и моделей PDX человека.

Также зоной иммунотерапевтического интереса является изучение метаболической активности опухолевых и иммунных клеток [25]. В этом же году исследователи из Медицинской школы Университета Северной Каролины выявили, что метабо-

лическая уязвимость опухолевых клеток и иммунных клеток определяет ответ на терапию, а доступность питательных веществ и изменение метаболической активности влияют на прогрессирование злокачественной опухоли головного мозга. Несмотря на то, что в статье результаты исследований приведены не в полном объеме, все же они отчетливо показывают, что данное направление может стать четвертым столпом в лечении опухолей головного мозга, и в сочетании с лучевой терапией поможет улучшить результаты лечения пациентов и снизить нейротоксичность.

Современные исследования все чаще демонстрируют также повышение эффективности применения у пациентов с первичными опухолями головного мозга лучевой терапии, тем самым позволяя увеличить предел возможностей по подбору доз и режимов, но и снижая негативные последствия радиотерапии [26]. Лучевая терапия при опухолях ЦНС первоначально применялась как дополнение к хирургическому методу, то есть, использовалась в качестве адъювантного лечения. Имеются данные рандомизированных исследований, которые доказывают увеличение медианы выживаемости в 2 раза при добавлении адъювантной лучевой терапии в программу лечения пациентов с опухолями центральной нервной системы [27]. Однако следует отметить, что, несмотря на успешные результаты комбинированного лечения, на данный момент, радиотерапия является основой лечения опухолей ЦНС. Лучевая терапия позволяет неинвазивно воздействовать на опухолевые клетки разной степени резистентности, устанавливая вариативные очаговые дозы и схемы лучевого лечения.

Так, например, Школа естественных наук и медицины здравоохранения Университета Росарио проанализировала проведенные с 2000 по 2020 гг. исследования по изучению реакций ЦНС на различные дозы облучения при лечении первичных опухолей головного

мозга. Описанная вариативность лучевого. Такой широкий диапазон был определен для того, чтобы изучить трансформацию когнитивных процессов в ЦНС, где минимальные значения СОД соответствуют минимальным нарушениям памяти, а максимальные — выраженному дефициту памяти и снижению показателей основных компонентов интеллекта по шкале Векслера [29]. Однако изученные показатели не являются приемлемыми для лечения пациентов, а имеют лишь экспериментальный характер. На данный момент, в результате крупных многоцентровых исследований установлены границы наиболее безопасного и эффективного суммарного лучевого воздействия на опухоли в этой области — от 50 до 60 Гр [30]. Группа нидерландских исследователей в 2021 г. занялась изучением влияния разных РОД при лечении глиом низкой степени злокачественности и выявила нарушение когнитивных функций в области памяти при превышении разовой дозы больше 2 Гр [31].

Существенную роль в лучевой терапии играют: кратность фракций, длительность курса, состояние пациента, а также его возраст. Классическим же вариантом лучевого лечения опухолей головного мозга является назначение разовой очаговой дозы 2 Гр, в течение 6 недель, суммарной дозой 60 Гр [32]. общепринятые дозы облучения и продолжительность лечения имеют радиобиологическое обоснование, так как позволяют достичь эффективного контроля над опухолью, минимизировать риск злокачественного перерождения, предотвратить метаболическую дисфункцию и максимально снизить негативные когнитивные воздействия облучения [33]. Однако существует ряд причин, по которым классическая схема лучевой терапии не всегда демонстрирует желаемые результаты.

Существенные затруднения в переносимости классической схемы возникают, например, у возрастных пациентов, и тех, кто к моменту начала проведения курса посту-

пил с выраженной неврологической симптоматикой. М.Г. Беляев и А.Н. Тюрина в своих исследованиях сообщают, что средняя продолжительность жизни пациентов с глиобластомой в возрастной группе старше 60 лет не превышает 6-8 месяцев при проведении классического режима фракционирования, что в 1,5 раза меньше, чем у более молодой возрастной группы пациентов [34].

В поисках новых способов повышения чувствительности опухолевых клеток к облучению с минимальными рисками были предложены разные радиомодификации — от назначения нестандартных, но целесообразных схем ЛТ с изменением РОД/СОД, режимов фракционирования, или способа подведения эффективной дозы к опухоли, до применения ионов углерода в ЛТ. Так, например, 332 статьи в Pubmed/Medline, SCOPUS, EMBASE, CINAHL и базе данных Cochrane описывают эффективное и безопасное применение ионов углерода при внутричерепных злокачественных новообразованиях [35]. Лучевая терапия ионами углерода применяется как в качестве основной лучевой терапии, так и в качестве дополнения к традиционной лучевой терапии, а также демонстрирует эффективность и при рецидивирующей опухоли ЦНС. Таким образом, ионы углерода в составе ЛТ упрощают способ увеличения дозы воздействия на опухоль при минимальном облучении здоровой ткани. Однако, для изучения преимуществ передовых технологий ЛТ, таких как протонная и углеродно-ионная терапия, необходимы долгосрочные результаты и дополнительные исследования [36].

Позитивным является то, что весомых успехов в ЛТ удалось добиться за счет разработки нетрадиционных режимов фракционирования, с доказанным высоким радиобиологическим обоснованием.

Значительных результатов в лечении пациентов с новообразованиями головного мозга удалось достичь при применении расщепленного курса радиотерапии.

Проведение лучевой терапии такими способами дает возможность подвести более высокие дозы к опухоли, сводя к минимуму нежелательные лучевые реакции и осложнения.

Возможно увеличение РОД в диапазоне от 2,5 до 3,0 Гр с уменьшением числа фракций. По данным исследования RTOG 90-05, максимально допустимая СОД для очагов в диаметре до 2 см — 24 Гр, для очагов 2-3 см — 18 Гр, и при 3-4 см опухоли в диаметре — 15 Гр. Риск симптоматического радионекроза при этом не более 5-7% [37]. Гипофракционирование частично разрешило проблему переносимости у возрастных пациентов, но не стало наиболее эффективным в борьбе с радиорезистентностью опухоли и нежелательными лучевыми реакциями со стороны здоровой ткани мозга, окружающей опухоль. Поэтому с особой внимательностью следует рассчитывать целесообразность гипофракционирования, принимая во внимание нагрузку на окружающие нормальные ткани мозга и критические структуры [38]. Такими структурами, на которые должна быть резко ограничена доза, являются: зрачки — СОД на хрусталик — 10 Гр, на сетчатку не более 45 Гр, зрительные пути — СОД менее 60 Гр, хиазма — не выше 54 Гр, ствол мозга — от 50 до 54 Гр СОД и др. Повышение чувствительности опухолевых клеток в совокупности с желаемой дифференциацией ведения пациентов с опухолями ЦНС в зависимости от отягощающих факторов стали предметом обсуждения практикующих радиологов.

Современные методы, как стереотаксическая радиохирургия и стереотаксическая лучевая терапия были внедрены для защиты окружающих тканей путем обеспечения более сфокусированной доставки излучения [39]. Стереотаксическая лучевая терапия представляет собой «высокоточный» метод облучения (в пределах 1 мм) с использованием инвазивных или бескаркасных аппаратов (фотонов X или гамма), до-

ставляющих высокие дозы (от 4 до 25 Гр) в ограниченном количестве фракций (обычно от 1 до 5, максимум десять) с высоким градиентом дозы. Стереотаксическая лучевая терапия (СЛТ) наиболее часто назначается в 3, 5 или 7 фракций по 8 Гр, 6-7 Гр и 5 Гр соответственно. Обязательно СЛТ проводится на фоне стероидной терапии (дексаметазоном). Наибольшую эффективность стереотаксическое лучевое лечение показало в борьбе с метастатическим поражением головного мозга и занимает на данный момент лидирующую позицию среди других способов воздействия на метастазы в мозг. Недостатком данного вида лучевого лечения в случае с новообразованиями головного мозга является высокий риск развития радионекроза.

Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод, что история применения хирургического, химиотерапевтического и лучевого методов лечения при новообразованиях головного мозга находит отражение и сейчас, постоянно совершенствуясь в технологии выполнения лечебных манипуляций. В настоящий момент формируются также новые направления в диагностике и лечении пациентов с опухолями ЦНС. Доказанная эффективность радиотерапии как самостоятельного компонента лечения, или в сочетании с другими методами, акцентирует внимание на поиске наиболее оптимальных схем лечения больных с новообразованиями головного мозга.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

Соблюдение прав пациентов

Все пациенты дали письменное информированное согласие на публикацию результатов и своих данных.

Литература

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. — 2018. — 68. — P. 394-424. doi: 10.3322/caac.21492
2. Ferlay J. Cancer statistics for the year 2020 // *International Journal of Cancer*. — 2020. — 149, №4. — P. 778-789. doi: 10.1002/ijc.33588
3. Figarella-Branger D., Appay R., Metais A., et al. La classification de l'OMS 2021 des tumeurs du système nerveux central // *Annales de Pathologie*. — 2021. — 42 (5). — P. 367-382. doi: 10.1016/j.annpat.2021.11.005
4. Hauptmann M., Byrnes G., Cardis E., et al. Brain cancer after radiation exposure from CT examinations of children and young adults: results from the EPI-CT cohort study // *The Lancet Oncology*. — 2023. — 24 (1). — P. 45-53. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00655-6
5. Ramírez-Guerrero S., Vargas-Cuellar M., Charry Sanchez J., et al. Cognitive sequelae of radiotherapy in primary brain tumors // *Interdisciplinary Neurosurgery*. — 2021. — 26. — P. 101305. doi: 10.1016/j.inat.2021.101305
6. Kurokawa R., Kurokawa M., Baba A., et al. Major changes in 2021 world health organization classification of central nervous system tumors // *Radiographics*. — 2022. — 42 (5). — P. 1474-1493. doi: 10.1148/rg.210236
7. Basalathullah M.A.R., Malik M., Valiyaveetil D., et al. Return to work in survivors of primary brain tumours treated with intensity modulated radiotherapy // *Cancer Treatment and Research Communications*. — 2021. — 26. — P. 100302. doi: 10.1016/j.ctarc.2021.100302
8. Rath A., Mohanty D.K., Mishra B.S.P. A bibliometric review: brain tumor magnetic resonance imagings using different convolutional neural network architectures // *World Neurosurgery*. — 2022. — 170. — P. e681-e694. doi: 10.1016/j.wneu.2022.11.091
9. Яковленко Ю.Г. Глиобластомы: современное состояние проблемы // *Медицинский вестник Юга России*. — 2019. — 10 (4). — С. 28-35. doi: 10.21886/2219-8075-2019-10-4-28-35
10. Ашхацава Т.И., Татарина М.Ю., Когония Л.М., и др. Актуальные вопросы клиники первичных опухолей головного мозга // *Медицинский совет*. — 2019. — 19. — С. 181-188. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-181-188
11. Муфазалов Ф.Ф., Аббасова Р.Р., Муфазалова Н.А. Современная тактика лечения злокачественных глиом головного мозга и случай полного ответа опухоли на фоне длительного приема бевацизумаба // *Злокачественные опухоли*. — 2017. — №2. — С. 33-39.
12. Kotecha R., Tom M.C., Mehta M.P. Novel radiation approaches // *Neurosurgery Clinics of North America*. — 2021. — 32 (2). — P. 211-223. doi: 10.1016/J.NEC.2020.12.007
13. Redjal N., Venteicher A.S., Dang D., et al. Guidelines in the management of CNS tumors // *J. Neurooncol.* — 2021. — 151. — P. 345-359. doi: 10.1007/s11060-020-03530-8
14. Bander E.D., Knisely J.P.S., Schwartz T.H. Brachytherapy for central nervous system tumors // *J. Neurooncol.* — 2022. — 158. — P. 393-403. doi: 10.1007/s11060-022-04026-3
15. Malouff T.D., Peterson J.L., Mahajan A., et al. Carbon ion radiotherapy in the treatment of gliomas: a review // *J. Neurooncol.* — 2019. — 145. — P. 191-199. doi: 10.1007/s11060-019-03303-y
16. Raghavapudi H., Singroul P., Kohila V. Brain Tumor Causes, Symptoms, Diagnosis and Radiotherapy Treatment // *Curr Med Imaging*. — 2021. — 17. — P. 931-942. doi: 10.2174/1573405617666210126160206
17. Wang, T.J.C., Mehta M.P. Low-grade glioma radiotherapy treatment and trials // *Neurosurgery Clinics of North America*. — 2019. — 30. — P. 111-118 doi: 10.1016/j.nec.2018.08.008
18. Tyagi A., Wu S.Y., Watabe K. Metabolism in the progression and metastasis of brain tumors // *Cancer Letters*. — 2022. — 539. doi: 10.1016/j.canlet.2022.215713
19. Buckner J.C., Shaw E.G., Pugh S.L., et al. Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma // *New England Journal of Medicine*. — 2017. — 374 (14). — P. 1344. doi: 10.1056/NEJMoa1500925
20. Cuneo K.C., Vredenburg J.J., Sampson J.H., et al. Safety and efficacy of stereotactic radiosurgery and adjuvant bevacizumab in patients with recurrent malignant gliomas // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2021. — 82 (5). — P. 2018-2024. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.12.074
21. Deng T., Hasan I., Roy S., et al. Advances in mRNA nanomedicines for malignant brain tumor therapy // *Smart Materials in Medicine*. — 2023. — 4. — P. 257-265. doi: 10.1016/j.smaim.2022.11.001
22. Merchant M., Ranjan A., Pang Y., et al. Tumor mutational burden and immunotherapy in gliomas // *Trends in Cancer*. — 2021. — 7. — P. 1054-1058. doi: 10.1016/j.trecan.2021.08.005
23. Liu H.J., Xu P. Strategies to overcome/penetrate the BBB for systemic nanoparticle delivery to the brain/brain tumor // *Advanced Drug Delivery Reviews*. — 2022. — 191. doi: 10.1016/j.addr.2022.114619
24. Tang L., Zhang R., Wang Y., et al. A simple self-assembly nanomicelle based on brain tumor-targeting peptide-mediated siRNA delivery for glioma immu-

- notherapy via intranasal administration // *Acta Bio-materialia*. — 2023. — 155. — P. 521-537. doi: 10.1016/j.actbio.2022.11.013
25. Huq S., Liu J., Romano R., et al. Frailty in patients undergoing surgery for brain tumors: a systematic review of the literature // *World Neurosurgery*. — 2022. — 166. — P. 268-278.e8. doi: 10.1016/j.wneu.2022.07.039
26. Buxton M., Alexander B., Berry D., et al. Update on gbm agile: a global, phase 2/3 adaptive platform trial to evaluate multiple regimens in newly diagnosed and recurrent glioblastoma // *Neuro-Oncology*. — 2022. — 24. — P. vii80. doi: 10.1093/neuonc/noac209.303
27. Demir F., Akbulut Y., Taşçı B., et al. Improving brain tumor classification performance with an effective approach based on new deep learning model named 3ACL from 3D MRI data // *Biomedical Signal Processing and Control*. — 2023. — 81. doi: 10.1016/j.bspc.2022.104424
28. Botros D., Khalafallah A.M., Huq S., et al. Predictors and impact of postoperative 30-Day readmission in glioblastoma // *Neurosurgery*. — 2022. — 91 (3). — P. 477-484. doi: 10.1227/neu.0000000000002063
29. Kalluri A.L., Shah P.P., Lim M. The tumor immune microenvironment in primary CNS neoplasms: a review of current knowledge and therapeutic approaches // *Int. J. Mol.* — 2023. — 24. — 2020. doi: 10.3390/ijms24032020
30. Medikonda R., Pant A., Lim M. Immunotherapy as a new therapeutic approach for brain and spinal cord tumors // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. — 2023. — 1394. — P. 73-84. doi: 10.1007/978-3-031-14732-6_5
31. Trifiletti D., Brown P. Cognitive outcomes in patients with low-grade glioma // *Neuro-Oncology*. — 2021. — 23. doi: 10.1093/neuonc/noab033
32. Sutura P., Clump D.A., Kalash R., et al. Initial Results of a Multicenter Phase 2 Trial of Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Oligometastatic Cancer // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. — 2019. — 103 (1). — P. 116. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.08.027
33. Chaikh A., Ojala J., Khamphan C., et al. Dosimetrical and radiobiological approach to manage the dosimetric shift in the transition of dose calculation algorithm in radiation oncology: how to improve high quality treatment and avoid unexpected outcomes? // *Radiat. Oncol.* — 2018. — 13 (1). — P. 60. doi: 10.1186/s13014-018-1005-2
34. Aamir M., Rahman Z., Dayo Z., et al. A deep learning approach for brain tumor classification using MRI images // *Computers and Electrical Engineering*. — 2022. — 101. doi: 10.1016/j.compeleceng.2022.108105
35. Chen X., Momin A., Wanggou S., et al. Mechano-sensitive brain tumor cells construct blood-tumor barrier to mask chemosensitivity // *Neuron*. — 2023. — 111 (1). — P. 30-48.e14. doi: 10.1016/j.neuron.2022.10.007
36. Borja A.J., Saini J., Raynor W.Y., et al. Role of Molecular Imaging with PET/MR Imaging in the Diagnosis and Management of Brain Tumors // *PET Clin.* — 2022. — 17 (3). — P. 431-451. doi: 10.1016/j.cpet.2022.03.002
37. Zangrossi A., Silvestri E., Bisio M., et al. Presurgical predictors of early cognitive outcome after brain tumor resection in glioma patients // *Neuroimage Clin.* — 2022. — 36. — P. 103219. doi: 10.1016/j.nicl.2022.103219
38. Schiff D., Van den Bent M., Vogelbaum M.A., et al. Recent developments and future directions in adult lower-grade gliomas: Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Association of Neuro-Oncology (EANO) consensus // *Neuro Oncol.* — 2019. — 21 (7). — P. 837-853. doi: 10.1093/neuonc/noz033
39. Sun Y., Liu P., Wang Z., et al. Efficacy and indications of gamma knife radiosurgery for recurrent low-and high-grade glioma // *BMC Cancer*. — 2024. — Vol. 24, №1. — P. 37. doi: 10.1186/s12885-023-11772-8
40. van der Weide H.L., Klos J., Langendijk J.A., et al. Clinical relevance of the radiation dose bath in lower grade glioma, a cross-sectional pilot study on neurocognitive and radiological outcome // *Clinical and Translational Radiation Oncology*. — 2022. — 33. — P. 99-105. doi: 10.1016/j.ctro.2022.02.001

© А.А. Валиев, А.Р. Зубкова, Б.И. Гатауллин, И.Г. Гатауллин, Р.Ш. Хасанов, Б.Р. Валитов, 2024
УДК 616.33-089.87 • DOI: 10.32000/2078-1466-2024-2-122-131

ОРИГИНАЛЬНЫЙ СПОСОБ ФОРМИРОВАНИЯ ЭЗОФАГОЕЮНОАНАСТОМОЗА ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ГАСТРЭКТОМИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

А.А. Валиев¹, А.Р. Зубкова¹, Б.И. Гатауллин², И.Г. Гатауллин³, Р.Ш. Хасанов³, Б.Р. Валитов¹

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала», г. Казань

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Институт фундаментальной медицины и биологии, г. Казань

³Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Казань

AN ORIGINAL METHOD FOR FORMING ESOPHAGOJEJUNOSTOMY DURING LAPAROSCOPIC GASTRECTOMY

A.A. Valiev¹, A.R. Zubkova¹, B.I. Gataullin², I.G. Gataullin³, R.Sh. Khasanov³, B.R. Valitov¹

¹Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after prof. M.Z. Sigal, Kazan

²Kazan (Volga Region) Federal University, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan

³Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan

Гатауллин Булат Ильгизович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

420012, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 76, тел. +7-962-553-31-07, e-mail: bulatg@list.ru, ORCID ID: 0000-0003-1695-168X

Gataullin Bulat I. — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Surgery at the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University

76 Karl Marks Str., Kazan, 420012, Russian Federation, tel. +7-962-553-31-07, e-mail: bulatg@list.ru, ORCID ID: 0000-0003-1695-168X

Реферат. В настоящее время лапароскопическая гастрэктомия (ЛГЭ) для лечения рака желудка (РЖ), по-прежнему сопряжена с проблемами, поскольку по-прежнему сохраняется высокая частота несостоятельности швов пищеводно-кишечного соустья, отсутствие единых операционных стандартов для лапароскопической реконструкции пищеварительного тракта и требуются передовые хирургические методы. Данная статья отображает технические аспекты оригинальной методики формирования эзофагоеюноанастомоза (ЭЕА) при ЛГЭ.

Целью исследования было разработать более безопасную (надежную) и функциональную методику наложения эзофагоеюноанастомоза при лапароскопической гастрэктомии.

Материал и методы. Нами предложен оригинальный способ формирования эзофагоеюноанастомозов при лапароскопической гастрэктомии (патент: RU 2 806 015 C1 (12.12.2022)). Одной из ключевых целей изобретения является формирование надежного и функционального пищеводно-кишечного соустья путем укрытия дистального отдела пищевода и механических швов первого ряда анастомоза в серозно-мышечный футляр. С 2020 по 2023 гг. по данной методике нами было проведено 25 оперативных вмешательств у больных РЖ в возрасте от 51 до 81 года. В ходе выполнения хирургических вмешательств не отмечено интраоперационных осложнений, продолжительность операций колебалась от 180 до 250 минут, объем кровопотери во время оперативного вмешательства — от 50 до 150 мл.

Послеоперационный период. В раннем послеоперационном периоде отмечена одна несостоятельность швов пищеводно-еюнального анастомоза, которая купировалась проведением консервативной терапии и эндоскопической установкой VAC-системы (Vacuum-Assisted Closure). В ходе динамического наблюдения на отдаленных сроках не наблюдалось ни одного случая стриктуры анастомоза и кишечно-пищеводного рефлюкса с развитием эзофагита.

В данной статье приведена запатентованная методика: «Способ наложения эзофагоеюноанастомоза при лапароскопической гастрэктомии», ниже приведен клинический случай.

Заключение. Мы считаем, что предложенная методика нам позволит значительно снизить частоту несостоятельности швов ЭЕА при ЛГЭ, достичь более высоких функциональных результатов, и позволит улучшить клиническое течение заболевания и качество жизни пациентов. Однако нужно и дальше проводить клинические исследования данной методики формирования анастомоза. Таким образом, новые хирургические технологии позволят повысить эффективность хирургического лечения рака желудка.

Ключевые слова: рак желудка, лапароскопическая гастрэктомия, эзофагоjejunoанастомоз, способ формирования анастомоза.

Abstract. Currently, laparoscopic gastrectomy (LGE) for the treatment of gastric cancer (GC), remains challenging as there is still a high incidence of oesophagojejunoanastomosis suture failure, lack of uniform operating standards for laparoscopic reconstruction of the digestive tract, and advanced surgical techniques are required. This article displays technical aspects of the original technique of esophagojejunoanastomosis (EEA) formation in LGE.

The aim of the study was to develop a safer(reliable) and functional technique for esophagojejunoanastomosis in laparoscopic gastrectomy.

Material and methods. We have proposed an original method of esophagojejunoanastomosis formation at laparoscopic gastrectomy (patent: RU 2 806 015 C1 (12.12.2022)). One of the key objectives of the invention is to form a reliable and functional oesophagojejunoanastomosis by concealing the distal oesophagus and the mechanical sutures of the first row of the anastomosis in a serous-muscular case. From 2020 to 2023, we performed 25 surgical interventions using this technique in RR patients aged 51 to 81 years. No intraoperative complications were noted during the surgical interventions, the duration of the operations ranged from 180 to 250 minutes, the volume of blood loss during the surgical intervention from 50 to 150 ml.

Postoperative period. In the early postoperative period there was one failure of oesophageal-jejunal anastomosis sutures, which was resolved by conservative therapy and endoscopic installation of VAC-system (Vacuum-Assisted Closure). In the course of dynamic follow-up at the long-term follow-up, no cases of anastomosis stricture and esophageal reflux with the development of esophagitis were observed.

In this article the patented technique: «Method of esophagojejunoanastomosis during laparoscopic gastrectomy» is presented, a clinical case is given below.

Conclusion. We believe that the proposed technique will allow us to significantly reduce the incidence of EEA suture failure in LGE, achieve better functional results, and improve the clinical course of the disease and the quality of life of patients. However, it is necessary to continue clinical studies of this technique of anastomosis formation. Thus, new surgical technologies will improve the efficiency of surgical treatment of gastric cancer.

Key words: gastric cancer, laparoscopic gastrectomy, esophagojejunostomy, method of formation.

Введение

По данным GLOBOCAN 2020, рак желудка (РЖ) занимает 5-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО): было обнаружено 1 089 103 новых случаев рака желудка, что составляет 5,6% от всех ЗНО, причем 719 523 (66%) из них — мужчины, и 369 580 (34%) — женщины. Смертность от рака желудка составила 768 793 случаев — 7,7% от всех ЗНО и четвертое место среди них; при этом 502 788 (65,4%) случаев составили мужчины и 266 005 (34,6%) — женщины. У мужчин РЖ занимает 4-е место как по заболеваемости (7,1%), так и по смертности (9,1%); у женщин — 7-е место по заболеваемости (4%) и 5-е по смертности (6%). Следует отметить, что около 75% случаев заболеваемости и смертности регистрируются в Азии [1]. В России в 2022 году было обнаружено 29 830 (4,6% от всех ЗНО) случаев РЖ (из них на I стадии — 17,1%, II — 24,4%, III — 19,6%, IV — 37,9% и 1% с неустановленной стадией), 5-летняя выживаемость составила 58,5% [2].

Лапароскопический этап развития хирургии рака желудка, как и открытый, начался с резекции, выполненной японским хирургом Seigo Kitano в 1991 году [3]. Первую в России лапароскопическую гастрэктомию провел профессор В.П. Сажин в 1995 году [4].

При лапароскопических оперативных вмешательствах отмечено: меньший объем кровопотери, уменьшение послеоперационной боли, скорейшее восстановление и уменьшение длительности пребывания в стационаре по сравнению с открытыми способами оперативных вмешательств [5].

Малоинвазивная хирургия постепенно внедрялась при лечении рака желудка без нарушения основных онкологических принципов. В настоящее время широко используемые лапароскопические вмешательства являются стандартом лечения во всем мире при ранних стадиях РЖ, так как их применение оправдано многоцентровыми рандомизированными исследованиями [6]. По данным Черноусова А.Ф. и др. от 2018 года у больных, перенесших лапароскопические

операции, ожидаемо выше качество жизни по сравнению с таковым после традиционно выполненных операций и короче срок реабилитации, что позволяет приступить к химиотерапии уже в раннем послеоперационном периоде [7].

На настоящий момент лапароскопическая гастрэктомия (ЛГЭ) для лечения РЖ по-прежнему сопряжена с проблемами, поскольку не существует единых операционных стандартов для лапароскопической реконструкции пищеварительного тракта и требуются передовые хирургические методы [6].

Наряду с ручным швом многие авторы используют и механический, что упрощает технику наложения анастомозов, повышает асептичность, уменьшает длительность оперативных вмешательств, увеличивает доступность их выполнения для хирургов [8, 9], S. Nomura et al. [10], K. Takeshita et al. [11, 12].

Безусловно, лапароскопические оперативные вмешательства при лечении рака желудка должны быть прерогативой специализированных онкологических центров, которые имеют высокотехнологичное оборудование и штат специалистов, и в которых возможна концентрация пациентов с данной патологией [13]. Выбор метода формирования эзофагоэюноанастомоза (ЭЭА) остается за оперирующим хирургом и зависит от его опыта, навыков, индивидуальной интраоперационной ситуации и оснащения операционного блока. Проведенный анализ отечественной и зарубежной литературы показывает, что в настоящий момент золотой стандарт формирования ЭЭА отсутствует [14].

Известны способы формирования эзофагоэюноанастомозов при лапароскопической гастрэктомии, например (патент: RU 2.675.772 C1 (01.08.2018), RU 2.742.624 C2 (15.09.2020)), в которых были выявлены различные дефекты и недостатки при использовании данных способов. Несмотря на различия и особенности этих способов, каждый из них имеет свои преимущества и недостатки, но все они направлены на укрепление передней стенки

ЭЭА как наиболее «слабого» места операции. Нами предложен способ формирования эзофагоэюноанастомозов при лапароскопической гастрэктомии при котором дистальный отдела пищевода и механические швы первого ряда анастомоза в серозно-мышечный футляр (патент: RU 2 806 015 C1 (12.12.2022)). Одной из ключевых целей изобретения является: безопасность, функциональность, упрощение наложения ЭЭА.

Цель исследования — разработать безопасную и эффективную методику формирования эзофагоэюноанастомоза при лапароскопической гастрэктомии.

Материал и методы

При наложении соединения между пищеводом и тощей кишкой использовался метод неполной «манжетки», что, в свою очередь, может спровоцировать несостоятельность (разрыв соединения) анастомоза в наиболее неукрепленной части. Предложенная нами методика наложения позволяет не укрепленную часть полностью прикрыть приводящей петлей тощей кишки. В аналогах используется минилапаротомный доступ для работы на тощей кишке и дополнительные соединения между петлями тонкого кишечника, что удлиняет временной промежуток самого оперативного вмешательства и увеличивает количество действий. В случае нашей методики из тощей кишки формируется петля для комфортного соединения с пищеводом, без затраты дополнительного времени и отсутствия дополнительных соединений между петлями тонкого кишечника. В качестве прототипа был использован способ пищеводно-эюнальных соединений, а именно анастомоз пищевода с отводящий петлей по М.З. Сигалу (1 вариант) [15].

Недостатком данного способа является отсутствие полной визуализации отверстия между пищеводно-тонкокишечным соединением, в процессе наложения анастомоза слизистая не вскрывается в момент накладыва-

ния швов. С учетом того, что разрушение стенок проходящим зондом можно проконтролировать лишь при помощи непосредственного тактильного контроля, что при лапароскопической хирургии невозможно. Данный вариант показывает, что через технологическое окно тощей кишки и пищевода вводится сшивающий аппарат, который полностью позволяет нам визуализировать соединение стенок и сообщение одной полости с другой.

С 2020 по 2023 гг. по данной методике нами было проведено 25 оперативных вмешательств у больных РЖ в возрасте от 51 до 81 года. В ходе выполнения хирургических вмешательств не отмечено интраоперационных осложнений, продолжительность операций колебалась от 180 до 250 минут, объем кровопотери во время оперативного вмешательства — от 50 до 150 мл.

Послеоперационный период. В раннем послеоперационном периоде отмечена одна несостоятельность швов пищевода-еюнального анастомоза, которая купировалась проведением консервативной терапии и эндоскопической установкой VAC-системы. В ходе динамического наблюдения на отдаленных сроках не наблюдалось ни одного случая стриктуры.

В данной статье приведена запатентованная методика: «Способ наложения эзофаго-еюноанастомоза при лапароскопической гастрэктомии», ниже приведен клинический случай.

Клинический случай. Пациент Т., 1941 года рождения. Поступил в онкологическое отделение в апреле 2022 г. с диагнозом: Рак желудка T2NxM0 2 клиническая группа. Ранее активных жалоб пациент не предъявлял. Из анамнеза известно, что был 2-х кратный эпизод желудочно-кишечного кровотечения на фоне приема антикоагулянтов. По данным ультразвукового исследования брюшной полости и шейных лимфатических узлов патологии не выявлено. По данным видеогастроскопии в желудке была карти-

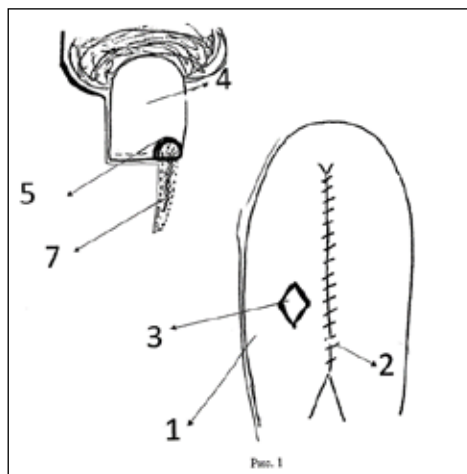
на поверхностного гастрита, в кардиальном отделе по задней стенке, сразу ниже кардиального жома — язвенно-инфильтративное образование около 3,5 см в диаметре с валом вокруг. На основании гистологического материала был поставлен диагноз: низкодифференцированная аденокарцинома желудка.

У пациента имеется сопутствующая патология в виде гипертонической болезни 3 стадии, 1 степени, функционального класса 2, хроническая сердечная недостаточность 1 стадии, постинфарктного кардиосклероза и перенесенного инфаркта миокарда год назад. Учитывая локализацию опухоли, степень распространенности опухолевого процесса, гистологического заключения биоптата опухоли, а также заключения мультидисциплинарного консилиума, первым этапом было принято решение провести оперативное лечение. Выполнено оперативное лечение в объеме: лапароскопическая расширенная гастрэктомия с лимфодиссекцией D-2 с формированием предлощенного анастомоза.

Методика формирования анастомоза

В ходе операции на расстоянии 45 см от связки Трейца формируется петля Гиляровича (производят сшивание 2-х петель тощей кишки) длиной 60 мм. В отводящей кишке (1) петли на расстоянии 15 мм от нижнего угла вскрывается просвет кишки диаметром 10 мм, таким образом формируется технологическое окно (3). По задней стенке культи пищевода (4), сразу над шовой линией степлерного шва, также вскрывается просвет (5) диаметром 10 мм (рис. 1 и рис. 1а).

Бранши (6) линейного сшивающего аппарата (кассета 45 мм), последовательно вводятся в технологическое окно (3) петли Гиляровича, а затем в отверстие (5) пищевода. Бранши (6) сжимают и прошивают, таким образом формируется анастомоз пищевода и отводящей кишки (1) петли Гиляровича (рис. 2 и рис. 3).



- (1) - отводящая петля тощей кишки
- (2) - приводящая петля тонкой кишки
- (3) - технологическое окно диаметром 10 см
- (4) - задняя стенка культи пищевода
- (5) - отверстие диаметром 10 см
- (7) - назогастральный зонд

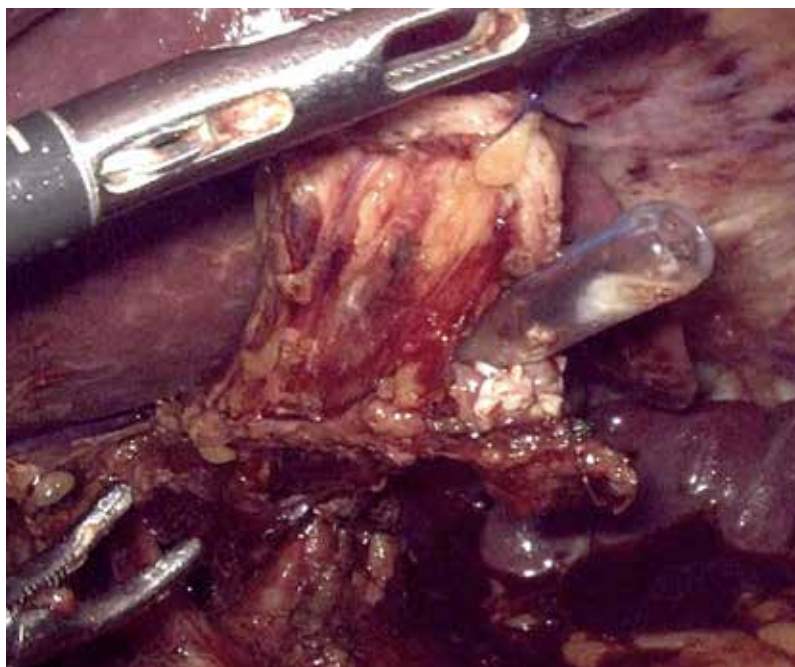
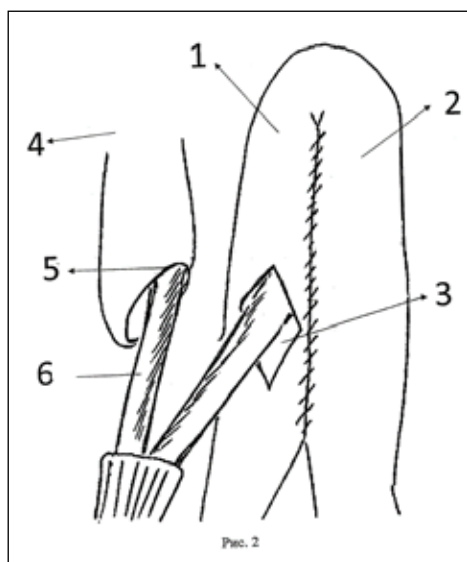


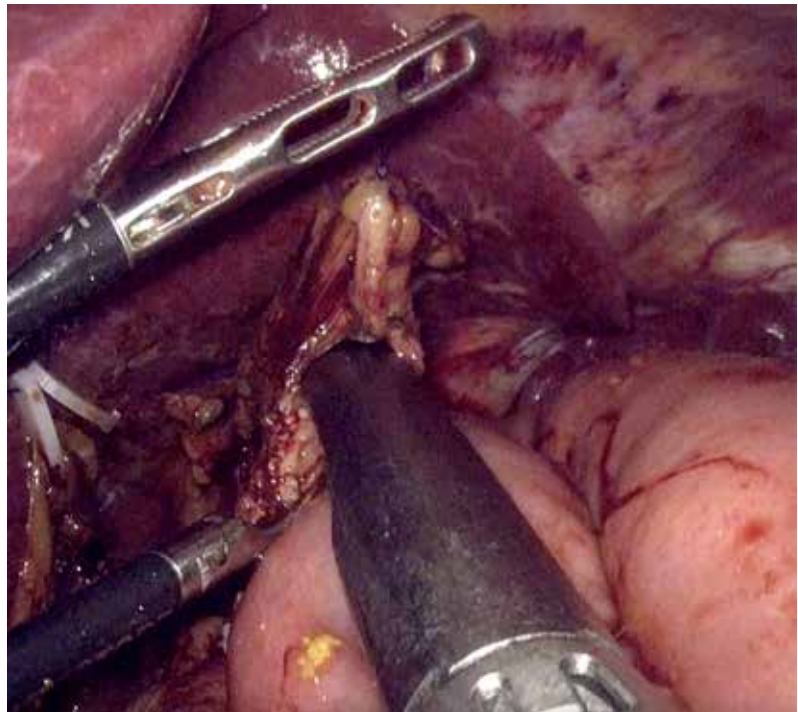
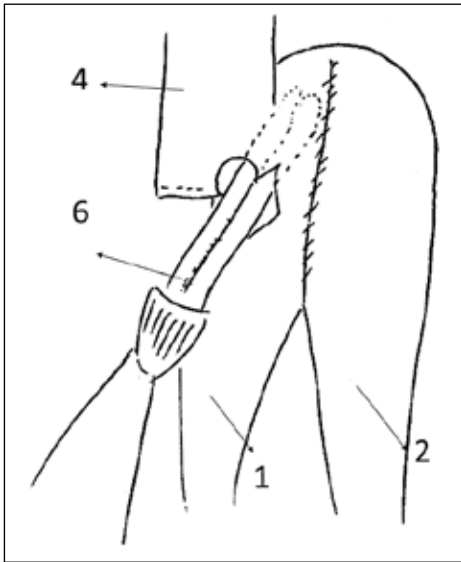
Рис. 1 и рис. 1А. Подготовка к наложению эзофагоеюноанастомоза
Fig. 1 and fig. 1A. Preparation for the imposition of esophagojeunoanastomosis



- (1) - отводящая петля тощей кишки
- (2) - приводящая петля тонкой кишки
- (3) - технологическое окно диаметром 10 см
- (4) - задняя стенка культи пищевода
- (5) - отверстие диаметром 10 см
- (6) - бранши швигача



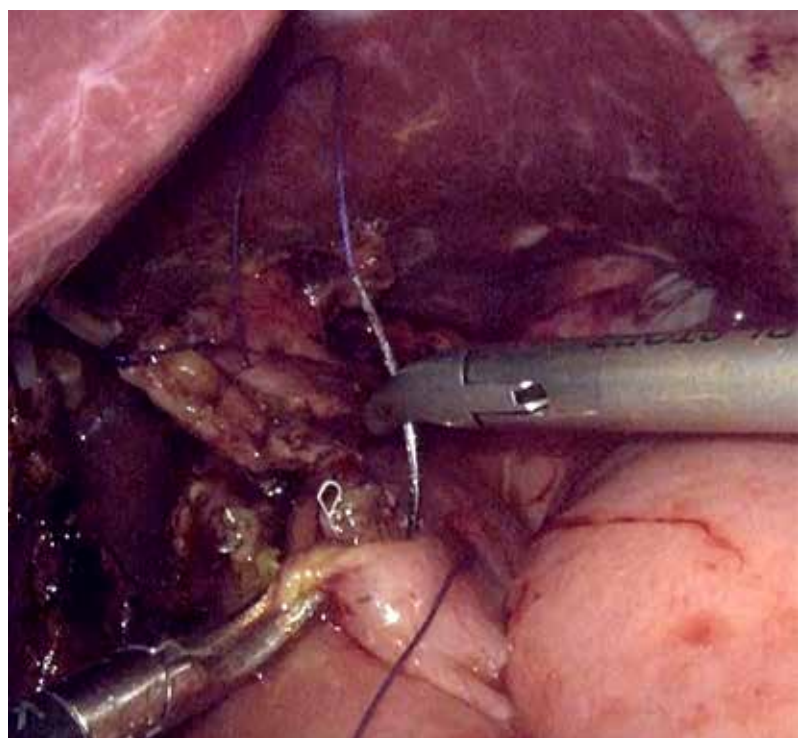
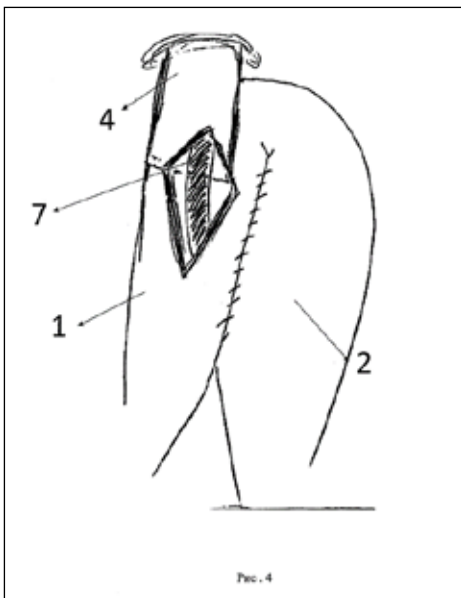
Рис. 2. и рис. 2а. Ввод швигача в технологическое окно и в отверстие пищевода
Fig. 2. and fig. 2a. Insertion of the stitching device into the technological window and into the opening of the esophagus



- (1) - отводящая петля тощей кишки
- (2) - приводящая петля тонкой кишки
- (4) - задняя стенка культи пищевода
- (6) - бранши сшивающего аппарата

Рис. 3. и рис. 3а. Процесс сшивания с помощью сшивающего аппарата технологического окна тощей кишки и отверстия пищевода

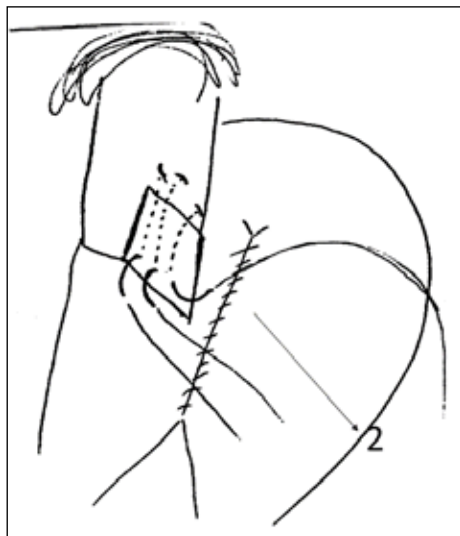
Fig. 3. and fig. 3a. The process of stitching using a stitching device of the technological window of the jejunum and the opening of the esophagus



- (1) - отводящая петля тощей кишки
- (2) - приводящая петля тонкой кишки
- (4) - задняя стенка культи пищевода
- (7) - назогастральный зонд

Рис. 4 и рис. 4а. Ушивание технологического окна

Fig. 4 and fig. 4a. Suturing of the technological window



(2) - приводящая петля тонкой кишки

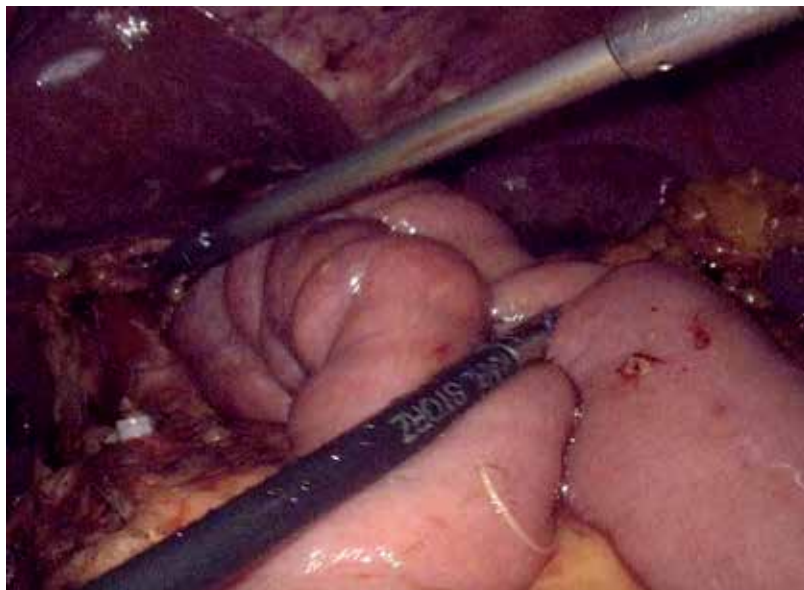


Рис. 5. и рис. 5а. Укрытие приводящей петлей Гиляровича пищеводно-кишечного анастомоза
Fig. 5. and fig. 5a. Shelter by the Gilyarovitch adductor loop of the esophageal-intestinal anastomosis

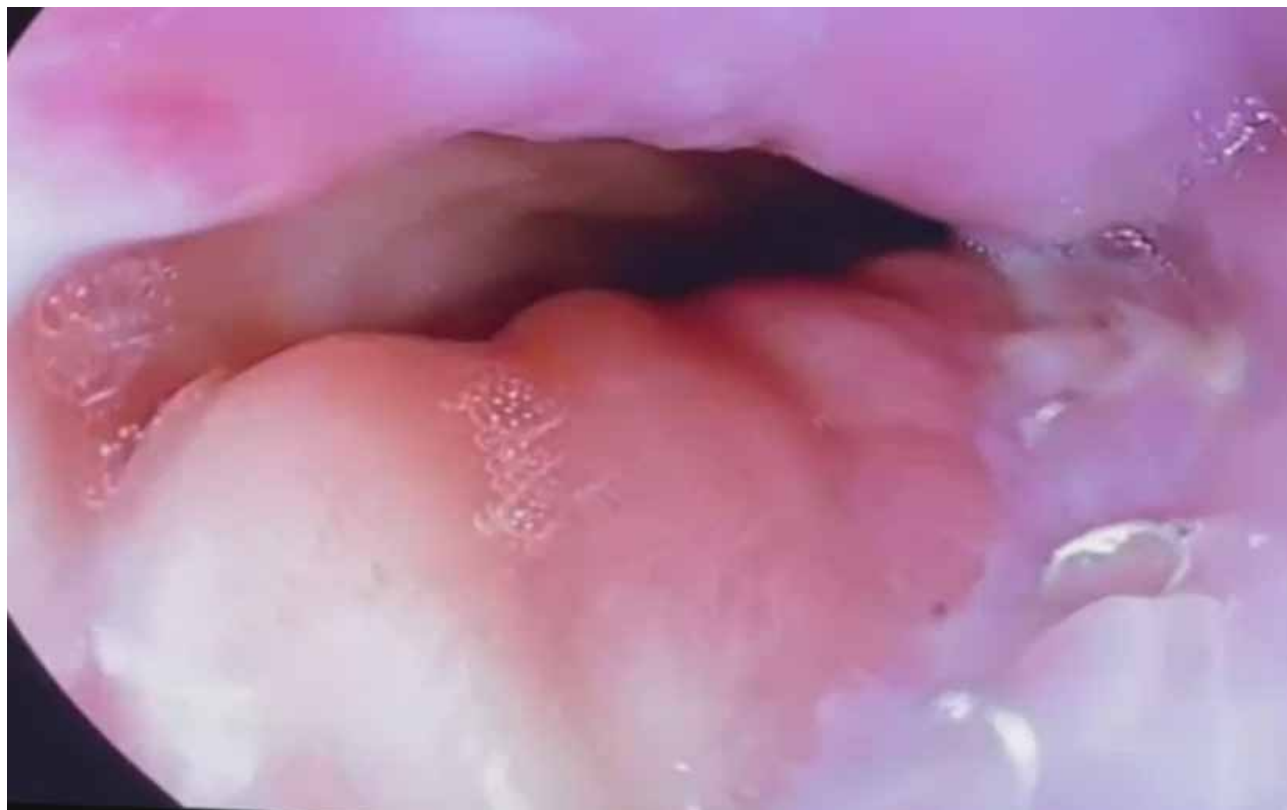


Рис. 6. Эзофагоеюноанастомоз, снимок видеогастроскопии желудка
Fig. 6. Esophagojeunoanastomosis, a picture of gastric videogastroscopy



Рис. 7. Рентгеноскопия желудка с водорастворимым контрастом
Fig. 7. Gastric X-ray with water-soluble contrast

Бранши последовательно вводятся в технологическое отверстие петли Гиляровича, а затем пищевода, затем их сжимают и прошивают, таким образом формируется анастомоз пищевода и отводящей петли Гиляровича. Через пищевод и пищеводно-кишечный анастомоз в отводящую кишку (1) петли Гиляровича проводят зонд (7) (рис. 4 и рис. 4а). Узловыми швами ушивается технологическое отверстие.

Приводящей кишкой (2) петли Гиляровича укрывают область пищеводно-кишечного анастомоза с наложением ручного шва с отводящей кишкой (рис. 5 и рис. 5а). Ручной непрерывный шов продолжают до нижнего угла петли Гиляровича. На данном этапе использование предложенного нами способа заканчивается, операция завершается стандартно с оставлением дренажей и ушиванием отверстий от троакаров.

Результаты

Послеоперационный период у больного протекал без особенностей. Пациент выписан домой на 10-е сутки в удовлетворительном состоянии под наблюдением поликлинического онколога РКОД МЗ РТ им. профессора Сигала М.З. В течение первых 3-х месяцев наблюдения при выполнении данному пациенту эндоскопических методов исследования, ЭЕА свободно проходимо, данных за анастомозит и стриктуры анастомоза не выявлено (рис. 6).

По данным рентгеноскопии желудка с контрастом — затеков контраста за пределы анастомоза не выявлено, анастомоз свободно проходимо (рис. 7).

Несмотря на пожилой возраст пациента и наличие выраженной сопутствующей патологии, благодаря данному способу наложения ЭЕА, нам удалось добиться благоприят-

ного послеоперационного течения оперативного вмешательства возможно за счет меньшего объема кровопотери и снижения травматичности операции, а также отсутствия рефлюкса и стриктуры анастомоза.

Заключение

Выбранная методика оперативного вмешательства является менее травматичной, так как выполняется минимальным хирургическим доступом. Нами был отмечен более низкий уровень кровопотери. Непосредственное отличие предложенного нами метода от остальных — это быстрота наложения анастомоза при помощи сшивающего аппарата. На данный момент у прооперированных ранее пациентов, не наблюдалось стриктуры анастомоза и рефлюкса. С учетом разнообразного оснащения в лапароскопической хирургии, к примеру наличия различных аппаратов для пересечения полых органов — это возможность технично соединить между собой два органа. Возможно, данная техника наложения ЭЕА позволяет в раннем и отдаленном послеоперационном периоде избежать различного вида осложнений, например, таких как «синдром приводящей петли» и «демпинг-синдром».

Предложенная методика нам позволит достичь высоких функциональных результатов, и позволит улучшить клиническое течение заболевания и качество жизни пациентов. Однако нужно и дальше проводить клинические исследования данной методики формирования анастомоза. Таким образом, новые хирургические технологии позволяют повысить эффективность хирургического лечения рака желудка.

Информация о спонсорстве

Данная работа не спонсировалась.

Информация о конфликте интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA Cancer J. Clin.* — 2021. — 71 (3). — P. 209-249. Epub 2021 Feb 4. doi: 10.3322/caac.21660
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. — 239 с.
3. Kitano S., Shiraishi N., Kakisako K., et al. Laparoscopy-assisted Billroth-I gastrectomy (LADG) for cancer: our 10 years' experience // *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques.* — 2002. — Vol. 12, №3. — P. 204-207. doi: 10.1097/00129689-200206000-00021
4. Сажин В.П., Федоров А.В., Сажин А.В. Эндоскопическая абдоминальная хирургия. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — С. 4-9.
5. Taeil Son, Woo Jin Hyung Laparoscopic gastric cancer surgery: Current evidence and future perspectives // *World J. Gastroenterol.* — 2016. — 22 (2). — P. 727-735.
6. Валиев А.А., Хасанов Р.Ш., Галимова Л.Л., Карпенко Л.Г. Формирование эзофагоюноанастомоза при лапароскопической гастрэктомии (обзор литературы) // *Поволжский онкологический вестник.* — 2022. — Т. 13, №4. — С. 45-56.
7. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Абдулхакимов Н.М. Лапароскопические операции при лечении осложненных форм рака желудка // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* — 2020. — Т. 9, №4. — С. 18-24. <https://doi.org/10.17116/onkolog2020904118>
8. Кузин Н.М., Шкроб О.С., Успенский Л.В., Харнас С.С. Использование сшивающих аппаратов при гастрэктомии Механический шов в хирургии: Материалы Всесоюзного симпозиума с участием иностранных специалистов 15-16 октября 1991. — Москва, 1991. — С. 55-56.
9. Удова Е.А. Комплексная оценка инвагинационного пищеводно-желудочного анастомоза: дисс. ... канд. мед. наук. — СПб., 2003. — 109 с.
10. Nomura S., Sasako M., Katai H. Decreasing complication rates with stapled esophagojejunostomy following a learning curve // *Gastric Cancer.* — 2000. — Sep 29. — 3 (2). — P. 97-101.
11. Takeshita K., Sekita Y., Tani M. Medium- and long-term results of jejunal pouch reconstruction after a total and proximal gastrectomy // *Surg. Today.* — 2007. — 37 (9). — P. 754-761.
12. Солодкий В.А., Чхиквадзе В.Д., Гончаров С.В. и др. Аппаратный анастомоз в хирургии рака желудка // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* — 2018. — №4. — С. 63-67. DOI: 10.17116/hirurgia2018463-67

13. Валиев А.А., Аглуллин И.Р., Тойчуев З.М. и др. Первый опыт видеолапароскопической ассистированной гастрэктомии в лечении рака желудка в Республике Татарстан // Поволжский онкологический вестник. — 2018. — Т. 33, №1. — С. 54-58.
14. Иванов Ю.В., Данилина Е.С., Истомин Н.П., и др. Выбор способа формирования пищеводно-кишечного анастомоза после полного удаления желудка // Альманах клинической медицины. — 2020. — 48 (6). — С. 437-44. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-067
15. Сигал М.З., Ахметзянов Ф.Ш. Гастрэктомия и резекция желудка по поводу рака. — Казань: Татарское книжное издательство, 1991. — С. 190.
<https://search.rsl.ru/ru/record/01004942595/>

© Е.В. Каюкова, Т.А. Игнатенко, 2024

УДК 616-006.01-036.65:614.2 • DOI: 10.32000/2078-1466-2024-2-132-141

АКТУАЛЬНОСТЬ СОЗДАНИЯ МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ НУТРИТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: ТРЕБОВАНИЕ ВРЕМЕНИ И ПОТРЕБНОСТЕЙ ПАЦИЕНТОВ

Е.В. Каюкова, Т.А. Игнатенко

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Чита

RELEVANCE OF THE CREATION MOBILE APP FOR DIAGNOSTICS AND CORRECTION OF NUTRITIONAL DEFICIENCY IN PATIENTS WITH CANCER: TIME REQUIREMENTS AND PATIENT NEEDS

E.V. Kayukova, T.A. Ignatenko

Chita State Medical Academy, Chita

Каюкова Елена Владимировна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой онкологии ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а, тел.: +7-914-520-83-04, (3022) 35-43-24, e-mail: elena_pochta22@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-4682-1811, SPIN-код: 1066-9708

Kayukova Elena V. — Doct. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Oncology of the Chita State Medical Academy

39a Gorky Str., Chita, 672000, Russian Federation., tel.: +7-914-520-83-04, (3022) 35-43-24, e-mail: elena_pochta22@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-4682-1811, SPIN-code: 1066-9708

Реферат. Нутритивная недостаточность (НН) может возникнуть на любом этапе лечебно-диагностического процесса и встречается у 46-88% онкологических больных, однако, у 30-70% это состояние остается недиагностируемым, что приводит к существенному ухудшению состояния здоровья, качества жизни, эффективности лечения.

Цель исследования — изучить актуальность создания мобильного приложения (МП) для онкологических больных по диагностике и коррекции НН.

Материал и методы исследования. Выполнено проспективное исследование путем анкетирования 178 онкологических больных. Была разработана анкеты для изучения уровня использования мобильных устройств в повседневной жизни и определения необходимости создания МП по диагностике и коррекции НН. Диагностика НН среди респондентов осуществлялась согласно рекомендациям RUSCO.

НН выявлена у 41/178 (23,0%) больных. Статистическая обработка данных осуществлялась путем расчета критерия хи-квадрата с определением критерия значимости p .

Результаты исследования. Женщины лучше и чаще пользуются всеми возможностями телефонов, в том числе разнообразными МП. Пациенты старше 50 лет являются менее активными пользователями гаджетов, однако, именно эта группа больных чаще готова использовать пошаговый алгоритм действий для коррекции НН. Уровень образования респондентов не влияет на потребность работы с МП по диагностике НН. Максимальную потребность в МП для диагностики и коррекции НН высказали респонденты в возрасте 51-70 лет ($\chi^2=15,9$; $p=0,007$); пациенты, предлеченные по ЗНО ($\chi^2=4,049$; $p=0,044$), а также больные с НН ($\chi^2=20,2$; $p<0,001$). Следует отметить, что у онкологических больных без НН также выявлена большая потребность в использовании указанного МП 79/137 (57,7%). Локализация опухолевого процесса, пол, образование не влияют на потребность в использовании МП.

Заключение. Проведенное исследование позволило выявить реальную потребность и актуальность создания МП для диагностики и коррекции НН среди онкологических пациентов, что является актуальным в эру цифровизации здравоохранения, учитывая отсутствие тематических аналогов на рынке.

Ключевые слова: нутритивная недостаточность, рак, мобильное приложение, цифровизация здравоохранения, доступность медицинских услуг.

Abstract. Nutritional deficiency (ND) can occur at any stage of the treatment and diagnostic process of cancer patients is typical for 46-88% cancer patients; but, this condition remains undiagnosed in 30-70% of cancer patients, which leads to a significant deterioration of health status, quality of life, and effectiveness of the treatment.

The aim of the study is to examine the significance of constructing a mobile app (MA) for oncological patients to diagnose and correct ND.

Material and methods of research. 178 oncological patients were included in the prospective study using questionnaire. Questionnaire has been developed to examine the level of use of mobile devices in everyday life and to determine whether there is a need for a ND diagnostic and correction MA. Diagnostics of ND among respondents was carried out according to RUSSCO recommendations. ND was found in 41/178 (23,0%) patients. The indicators were analyzed using χ^2 criterion and determining the significance p.

Results. The women most often used full range of telephone options, including MA. Despite their decreased usage of gadgets, patients over the age of 50 are more inclined to use a step-by-step algorithm for correcting ND. The level of education of respondents does not affect the needs of working with MA for diagnostics ND. The maximum demand for MA to diagnose and correct ND was expressed by respondents age 50 ($\chi^2=15,9$; $p=0,007$), patients who were pretreated with malignant neoplasm ($\chi^2=4,049$; $p=0,044$), and patients with ND ($\chi^2=20,2$; $p<0,001$). MA was necessary for many oncological patients without ND, in percentage terms 79/137 (57,7%). The localization of the tumor process, sex, education do not affect the need to use MA.

Conclusion. During the study, it was found that developing an MA's for diagnosing and correcting ND among oncological patients, which is relevant in the era of digitalization of healthcare, given the lack of thematic analogues in the market.

Key words: nutritional deficiency, cancer, mobile app, digitalization of health care, availability of medical services.

Введение

В настоящее время во всем мире наблюдается рост онкологической заболеваемости на фоне увеличения продолжительности жизни онкологических больных [1].

Нутритивная недостаточность (НН) может возникнуть на любом этапе лечебно-диагностического процесса, диспансеризации и паллиативного лечения. Частота встречаемости НН у больных со злокачественными новообразованиями (ЗНО) составляет 46-88% [2, 3].

Однако, несмотря на разработанные и уже неоднократно обновленные рекомендации по диагностике и лечению НН под эгидой ESPEN (Европейская ассоциация клинического питания и метаболизма), RUSSCO (Российское общество клинической онкологии), доля пациентов с несвоевременно диагностированной или невыявленной НН остается крайне высокой (30-70%) [4-6].

Несвоевременная диагностика НН не только ухудшает качество жизни, но и является критерием невозможности специализированного лечения в полном объеме, снижая его эффективность, повышая количество разнообразных осложнений, снижая продолжительность жизни [7-9].

В эру цифровизации актуальными являются технологии электронного здравоохране-

ния — mHealth, в частности разнообразные мобильные приложения (МП), позволяющие увеличить доступность получения определенных медицинских услуг [10-12].

Цель исследования — изучить актуальность создания МП для онкологических больных по диагностике и коррекции НН.

Материал и методы исследования

Выполнено проспективное исследование, участниками которого стали пациенты с ЗНО, проходившие лечение в ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер» МЗ ЗК ($n=178$). Средний возраст — 57 ± 11 лет.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; лица, с установленным онкологическим заболеванием.

Критерии исключения из исследования: лица, отказавшиеся от участия в исследовании; ECOG 4 (шкала оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы); возраст более 80 лет, беременность, пациенты с декомпенсацией соматических заболеваний.

Характеристика больных по нозологиям представлена в таблице 1, из них 85/178 (47,8%) мужчин, 93/178 (52,2%) женщин, первичных пациентов 55/178 (30,9%) (табл. 1).

Таблица 1. Характеристики респондентов
Table 1. Characteristics of respondents

Фактор	Количество/объем выборки	%
Возраст (лет)		
20-30	2/178	1,1
31-40	14/178	7,8
41-50	33/178	19
51-60	40/178	22,3
61-70	76/178	42,5
Старше 70	13/178	7,3
Пол		
Мужской	85/178	47,7
Женский	93/178	52,3
Образование		
Высшее	88/178	49,4
Среднее	17/178	9,6
Среднее специальное	73/178	41
Диагноз		
ЗНО ЖКТ	87/178	48,9
Рак легких	23/178	12,9
Рак молочной железы	21/178	11,8
ЗНО ЖРС	14/178	7,9
ЗНО головы и шеи	13/178	7,3
ЗНО МПС	10/178	5,6
ЗНО мягкие ткани, кости	4/178	2,2
ЗНО кожи	3/178	1,7
Гемобластоз	2/178	1,1
ЗНО головного мозга	1/178	0,6
Статус заболевания		
Первичный	55/178	30,9
Предлеченный	123/178	69,1
Нутритивная недостаточность		
Выявлена	41/178	23
не выявлена	137/178	77

*Примечание: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ЖРС — женская репродуктивная система; МПС — мочеполовая система
Note: GT — gastrointestinal tract; FRS — female reproductive system; GS — genitourinary system*

Диагностика НН осуществлялась согласно рекомендациям RUSSCO [4]. Больных с выявленной НН 41/178 (23,0%), из них 25/41 (61%) легкой степени, 12/41 (29,2%) средней степени и 3/41 (7,3%) тяжелой степени тяжести.

Для решения поставленной цели была создана разработанная анкета с включением 20 вопросов по исследованию опыта работы с мобильными устройствами и их возможностями, а также оценки потребности онкологических больных в использовании МП по диагностике НН.

Исследование выполнено с согласия Локального этического комитета Читинской государственной медицинской академии с учетом требований для рукописей, подаваемых в биомедицинские журналы, и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [13].

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, license №Z125-3301-14, США) путем расчета критерия хи-квадрата с определением критерия значимости p . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [14].

Результаты исследования

Анализируя гендерные отличия установлено, что женщины с установленным диагнозом ЗНО в отличие от мужчин имеют большую потребность в длительном использовании интернета ($\chi^2=10,9$; $p=0,028$), более высоко оценивают свой уровень владения мобильным телефоном ($\chi^2=7,5$; $p=0,023$), эффективнее используют мобильный телефон в обычной жизни ($\chi^2=7,5$; $p=0,023$), в том числе для контроля веса ($\chi^2=5,9$; $p=0,015$) (табл. 2).

Пациенты старше 50 лет реже пользуются всеми возможностями смартфонов, хуже оценивают уровень владения мобильными телефонами, но именно эта возрастная группа онкологических больных чаще готова самостоятельно вводить результаты своих обследований в МП для диагностики НН и

использовать пошаговый алгоритм действий для коррекции НН (табл. 3).

Мы установили, что уровень образования респондентов влияет на потребность использования разных функций мобильных телефонов: поиск информации, оплата услуг, развлечения, использование мобильных приложений. Но важно отметить, что не зависимо от уровня образования больные с ЗНО готовы работать с МП с целью оценки и коррекции нутритивного статуса (табл. 4).

Максимальную потребность в МП для диагностики и коррекции НН высказали респонденты в возрасте 51-70 лет ($\chi^2=15,9$; $p=0,007$); пациенты, предлеченные по ЗНО ($\chi^2=4,049$; $p=0,044$), а также больные с НН ($\chi^2=20,2$; $p < 0,001$). Следует отметить, что у онкологических больных без НН также выявлена большая потребность в использовании указанного МП 79/137 (57,7%) (табл. 5).

Локализация опухолевого процесса, пол, образование не влияют на потребность в использовании МП.

Обсуждение

Мобильные устройства стали неотъемлемой частью жизни человека, а МП все чаще используются не с целью развлечения, а для получения информации или решения конкретных задач, в том числе мониторингования состояния своего здоровья.

По мнению ВОЗ, одним из важных направлений современной медицины является развитие цифровых, в том числе мобильных технологий, которые позволили бы увеличить доступность, качество оказания медицинских услуг, снизить смертность от хронических инфекционных заболеваний, повысить безопасность оказываемых медицинских услуг, а также заинтересованность пациентов и их семей в диагностике и лечении, оказании помощи и взаимопомощи, уходе за больными с хроническими заболеваниями [10].

Безусловными преимуществами МП в медицине являются сопровождение пациента, мониторинг за состоянием пациента в дина-

Таблица 2. Гендерная характеристика положительных ответов респондентов
Table 2. Gender profile of positive responses

Вопрос	Пол	Мужской	Женский	χ^2 p
Сколько времени обычно проводите в интернете? До 1 часа 1-2 часа 3-5 часов Более 5 часов Не пользуюсь интернетом		35/85 6/85 19/85 9/85 16/85	23/93 10/93 29/93 21/93 10/93	10,9 0,028
Как бы вы оценили свой уровень владения мобильным телефоном? Высокий Средний Низкий		13/85 51/85 21/85	31/93 45/93 17/93	7,5 0,023
Считаете ли вы, что используете функции вашего телефона с максимальной пользой в повседневной жизни?		51/85	70/93	4,3 0,039
Используете ли Вы или Ваши родственники обильные приложения для контроля веса, питания?		37/85	58/93	5,9 0,015

Примечание: указаны только статистически значимые отличия
Note: only statistically significant differences are indicated

Таблица 3. Повозрастная характеристика положительных ответов респондентов
Table 3. Age-specific characteristics of positive responses

Вопрос	Возраст	До 30	31-40	41-50	51-60	61-70	Старше 70	χ^2 p
Сколько лет пользуетесь смартфоном? 1-5 лет 6-10 лет Более 10		0 1/2 1/2	0 1/14 13/14	0 0 33/33	0 35/40 5/40	5/76 16/76 55/76	5/13 7/13 1/13	61,8 <0,001
Используете телефон для поиска информации в интернете?		2/2	13/14	33/33	33/40	59/76	0/13	56,5 <0,001
Пользуетесь ли вы мобильными приложениями?		2/2	13/14	33/33	35/40	57/76	0/13	58,6 <0,001
Пользуетесь ли вы интернетом?		2/2	14/14	33/33	36/40	68/76	0/13	89,5 <0,001
Сколько времени обычно проводите в интернете? До 1 часа 1-2 часа 3-5 часов Более 5 часов Не пользуюсь интернетом		0 0 0 2/2 0	1/14 1/14 5/14 7/14 0	7/33 3/33 13/33 10/33 0	14/40 6/40 13/40 5/40 2/40	35/76 6/76 16/76 6/76 13/76	0 0 0 0 13/13	112,1 <0,001

Таблица 3 (продолжение). Повозрастная характеристика положительных ответов респондентов
Table 3 (continuation). Age-specific characteristics of positive responses

Вопрос \ Возраст	До 30	31-40	41-50	51-60	61-70	Старше 70	χ^2 p
Совершаете ли покупки/оплачиваете счета через интернет?	2/2	13/14	29/33	34/40	56/76	0/13	46,0 <0,001
Как бы вы оценили свой уровень владения мобильным телефоном?							
Высокий	2/2	11/14	19/33	7/40	5/76	0	113,0
Средний	0	3/14	13/33	28/40	51/76	0	<0,001
Низкий	0	0	1/33	5/40	20/76	13/13	
Считаете ли вы, что используете функции вашего телефона с максимальной пользой в повседневной жизни?	2/2	12/14	30/33	30/40	45/76	2/13	29,3 <0,001
Используете ли вы категорию приложений игры?	2/2	6/14	12/33	4/40	3/76	0/13	41,0 <0,001
Используете ли вы категорию приложений развлечения?	2/2	12/14	24/33	21/40	31/76	0/13	30,6 <0,001
Используете ли вы категорию приложений образование?	2/2	12/14	22/33	24/40	29/76	0/13	30,9 <0,001
Используете ли вы категорию приложений книги?	2/2	9/14	20/33	16/40	42/76	2/13	12,8 0,025
Используете ли вы категорию приложений здоровье?	2/2	8/14	18/33	25/40	37/76	0/13	18,0 0,003
Пользуетесь ли вы платными приложениями?	2/2	10/14	26/33	27/40	36/76	0/13	29,8 <0,001
Используете ли Вы или Ваши родственники мобильные приложения для контроля веса, питания?	1/2	11/14	18/33	22/40	41/76	2/13	11,2 0,048
Удобно ли было Вам или Вашим родственникам самостоятельно вводить данные лабораторных анализов, антропометрии (рост, вес, замеры окружности тела и др.) в приложение для оценки питательного статуса?	2/2	9/14	24/33	36/40	49/76	6/13	13,4 0,020
Было бы Вам удобно использовать пошаговую рекомендацию в случае выявления у Вас нутритивной (питательной) недостаточности?	2/2	9/14	24/33	35/40	47/76	6/13	12,4 0,030

*Примечание: указаны только статистически значимые отличия
Note: only statistically significant differences are indicated*

Таблица 4. Характеристика положительных ответов респондентов в зависимости от вида образования
Table 4. Characteristics of positive responses of respondents depending on the type of education

Вопрос \ Уровень образования	До 30	31-40	41-50	χ^2 p
Пользуетесь ли Вы смартфоном?	88/88	73/73	17/17	9,0 0,011
Сколько лет пользуетесь смартфоном?				
1-5 лет	0	2/73	8/17	74,2
6-10 лет	8/88	15/73	7/17	<0,001
Более 10	80/88	56/73	3/17	
Используете ли Вы телефон для совершения звонков, отправки сообщений?	88/88	73/73	17/17	9,0 0,011
Используете телефон для поиска информации в интернете?	78/88	52/73	10/17	13,1 0,001
Пользуетесь ли Вы мобильными приложениями?	78/88	54/73	8/17	18,4 <0,001
Пользуетесь ли Вы интернетом?	83/88	59/73	12/17	12,3 0,002
Сколько времени Вы проводите в интернете?				
До 1 часа	25/88	25/73	7/17	
1-2 часа	9/88	6/73	1/17	20,6
3-5 часов	30/88	17/73	1/17	0,008
Более 5 часов	18/88	11/73	1/17	
Не пользуюсь интернетом	6/88	14/73	7/17	
Совершаете ли покупки/оплачиваете счета через интернет?	75/88	50/73	9/17	12,5 0,002
Как бы вы оценили свой уровень владения мобильным телефоном?				
Высокий	32/88	10/73	2/17	28,8
Средний	50/88	38/73	8/17	<0,001
Низкий	6/88	25/73	7/17	
Считаете ли Вы, что используете функции вашего телефона с максимальной пользой в повседневной жизни?	75/88	43/73	3/17	36,3 <0,001
Используете ли Вы категорию приложений развлечения?	57/88	29/73	4/17	16,3 <0,001
Пользуетесь ли Вы платными приложениями?	61/88	38/73	2/17	21,6 <0,001
Используете ли Вы или Ваши родственники мобильные приложения для контроля веса, питания?	53/88	37/73	5/17	6,6 0,037
Было бы Вам удобно использовать пошаговую рекомендацию в случае выявления у Вас нутритивной (питательной) недостаточности?	65/88	50/73	8/17	6,1 0,049

*Примечание: указаны только статистически значимые отличия
Note: only statistically significant differences are indicated*

Таблица 5. Характеристика факторов, влияющих на потребность в МП у онкологических больных
Table 5. Characterization of factors influencing the need for MT in cancer patients

Фактор	Нуждается в создании МП	% от общего	χ^2 р
Возраст			15,9 0,007
Младше 30	2/2	1,1	
31-40	8/14	4,5	
41-50	20/33	11,2	
51-60	34/40	19,1	
61-70	50/76	28,1	
Старше 70	4/13	2,2	
Пол			2,5 0,112
Мужской	51/85	28,7	
Женский	67/93	37,6	
Нутритивная недостаточность			20,2 <0,001
Выявлена	39/41	21,9	
Не выявлена	79/137	44,4	
Статус заболевания			4,1 0,044
Первичный	31/55	17,4	
Предлеченный	87/123	48,9	
Образование			1,4 0,499
Высшее	61/88	34,3	
Среднее	10/17	5,6	
Среднее специальное	47/73	26,4	

*Примечание: указаны только статистически значимые отличия
Note: only statistically significant differences are indicated*

мике, персонализированный подход, доступность, снижение нагрузки и затрат на медицинские учреждения, повышение приверженности лечению и увеличение его эффективности [10, 15, 16].

В поисковых системах мы не нашли ни одно МП, позволяющее диагностировать НН и проводить ее коррекцию.

Таким образом, актуальность создания МП для диагностики и коррекции НН высока.

Проведенное исследование позволило выявить высокую потребность в создании МП для диагностики и коррекции НН среди онкологических больных, при этом целевыми потребителями этой технологии будут как первичные, так и предлеченные онкологические пациенты не зависимо от нутритивного статуса, пола, нозологии.

Актуальность выполненной работы основана на анализе реальных потребностях будущих непосредственных пользователей МП и учитывает опыт, социальную, эмоциональную вовлеченность в использование мобильных технологий, что необходимо учитывать для создания качественного девайса.

С целью создания мобильного приложения запланировано проведение проспективного исследования среди онкологических пациентов для выявления диагностических маркеров НН среди клинических, антропометрических, функциональных и инструментальных данных. Для определения диагностического потенциала искомых величин могут быть использованы регрессионный, нейросетевой анализ с последующим выполнением ROC-анализа и тестированием выявленных диагностических маркеров путем случайной рандомизации на исходной выборке или вновь набранной группе пациентов. Работа с МП предполагает непосредственный ввод данных, что может быть осуществлено как самим пациентом и его родственниками, так и врачом общего профиля. Следует рассмотреть возможность выгрузки и сохранения данных нутритивного статуса в формате «PDF» для последующего мониторинга. Актуальным яв-

ляется возможность создания персональных рекомендаций по коррекции НН для пациента на основании имеющихся ведущих мировых и отечественных руководств по нутритивной поддержке. Доступность МП и информационная безопасность использования определяются его размещением в РуСтор.

Заключение

Развитие цифрового здравоохранения, активное использование мобильных технологий, запрос пациентов диктуют необходимость создания МП для диагностики и коррекции нутритивного статуса для улучшения доступности и качества оказания медицинской помощи, повышения приверженности лечению и увеличения качества жизни больных.

Информация о финансировании

Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» договор (соглашение) №18613ГУ/2023.

Информация о конфликте интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Официальный сайт базы данных SEER (URL: <https://seer.cancer.gov/data> [дата последнего посещения 30 октября 2023])
2. Кононец П.В., Обухова О.А., Сергиенко А.Д. Роль нутритивной поддержки в лечении немелкоклеточного рака легких // Клиническое питание и метаболизм. — 2022. — Т. 3, №1. — С. 28-37.
3. Обухова О.А., Снеговой А.В., Курмуков И.А., и др. Состояние питательного статуса онкологических больных перед проведением противоопухолевого лечения: одноцентровое проспективное наблюдение // Клиническое питание и метаболизм. — 2020. — Т. 1, №4. — С. 178-189.
4. Сытов А.В., Зузов С.А., Кукош М.Ю., и др. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. — 2022. — Т. 12. — С. 123-133.
5. Muscaritoli M., Arends J., Bachmann P., et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer // Clin. Nutr. — 2021. — Vol. 40, №5. — P. 2898-2913.

6. Aprile G., Basile D., Giaretta R., et al. The Clinical Value of Nutritional Care before and during Active Cancer Treatment // *Nutrients*. — 2021. — Vol. 13, №4. — P. 1196.
7. Бриш Н.А., Семиглазова Т.Ю., Карачун А.М., и др. Влияние коррекции нутритивной недостаточности на эффективность неoadъювантной химиотерапии у больных с местно-распространенным раком желудка // *Современная онкология*. — 2021. — Т. 23, №3. — С. 519-524.
8. Сергиенко А.Д., Хороненко В.Э., Гамеева Е.В., и др. Влияние нутритивной терапии на показатели качества жизни больных раком желудка на этапе хирургического лечения // *Исследования и практика в медицине*. — 2019. — Т. 6, №3. — С. 108-114.
9. Сукорцева Н.С., Решетов И.В., Агакина Ю.С., и др. Нутритивная поддержка как важный и обязательный компонент терапии сопровождения при лучевом и химиолучевом лечении пациентов, страдающих раком полости рта и ротоглотки // *Head and Neck. Голова и шея. Российский журнал*. — 2020. — Т. 8, №2. — С. 75-85.
10. Доклад Генерального директора Мобильное здравоохранение. Использование соответствующих цифровых технологий для общественного здравоохранения. Семьдесят первая сессия всемирной ассамблеи здравоохранения A71/20. 2018; 12.4.
11. Киселев А.Р. mHealth: от наукоемких технологий к клинической практике // *Клиницист*. — 2015. — Т. 9, №4. — С. 10-12.
12. Никитин П.В., Мурадянц А.А., Шостак Н.А. Мобильное здравоохранение: возможности, проблемы, перспективы // *Клиницист*. — 2015. — Т. 9, №4. — С. 13-21.
13. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication // *Haematologica*. — 2004. — Vol. 89, №3. — P. 264.
14. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS // *Забайкальский медицинский вестник: электронное научное издание*. — 2020. — Т. 1. — С. 151-163.
15. Гаврилов Э.Л., Хоманов К.Э., Короткова А.В., и др. Актуальные направления развития справочно-информационных онлайн приложений для врачей // *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. — 2017. — Т. 12, №1. — С. 83-87.
16. Кочергин Н.А., Кочергина А.М., Килина И.Р., и др. Возможность использования мобильного приложения в качестве инструмента повышения приверженности пациентов кардиологического профиля // *Телемедицина*. — 2017. — Т. 2. — С. 73-80.

© С.В. Зинченко, И.М. Фатхутдинов, Д.М. Иванова, 2024
УДК 616-006(470.41-25)(092) • DOI: 10.32000/2078-1466-2024-2-142-147

РАТНЕР ЮРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ — ОСНОВАТЕЛЬ КАЗАНСКОЙ ШКОЛЫ ОНКОЛОГИИ

С.В. Зинченко, И.М. Фатхутдинов, Д.М. Иванова

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань

RATNER YURI ALEXANDROVICH — FOUNDER OF THE KAZAN SCHOOL OF ONCOLOGY

S.V. Zinchenko, I.M. Fatkhutdinov, D.M. Ivanova

Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan

Фатхутдинов Ильсур Мансурович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии

Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет
420012, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 74, тел. +7-987-225-11-35, e-mail: ilsur1801@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-4008-7860

Fatkhutdinov Ilсур M. — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Surgery

of Institute of Fundamental Medicine and Biology of Kazan (Volga Region) Federal University
74 Karl Marks Str., Kazan, 420012, Russian Federation, tel. +7-987-225-11-35, e-mail: ilsur1801@mail.ru,
ORCID ID: 0000-0003-4008-7860

Реферат. В середине прошлого века зародилась хирургическая онкология в Казани. Малоизвестный факт, что у истоков образования казанской школы онкологов стоял Юрий Александрович Ратнер. Ратнеры были известной медицинской династией в дореволюционной России. Ратнер Ю.А. — заслуженный деятель науки России, доктор медицинских наук, профессор, врач-онколог. Со студенческой скамьи молодой Ратнер увлекся хирургией, благодаря своему учителю профессору В.Л. Боголюбову. После завершения университета погрузился в работу врача-хирурга. В своей повседневной работе старался внедрять современные на тот момент методы лечения больных. Ратнер был не только хорошим врачом хирургом, но и прекрасным организатором здравоохранения. Свои организаторские способности в полной мере он проявил в годы Великой Отечественной войны, работая в эвакуационных госпиталях. Помимо лечения и реабилитации раненных бойцов, Юрий Александрович занимался обучением врачей, среднего и младшего медицинского персонала. В 1946 году в Казанском Государственном институте для усовершенствования врачей была создана кафедра хирургии и онкологии, которую возглавил профессор Ратнер Ю.А.

Ключевые слова: Юрий Александрович Ратнер, кафедра онкологии, хирург.

Abstract. In the middle of the last century surgical oncology was born in Kazan. It is a little-known fact that Yuri Alexandrovich Ratner was at the origin of the formation of the Kazan school of oncologists. The Ratners were a famous medical dynasty in pre-revolutionary Russia. Y.A. Ratner — Honoured Scientist of Russia, Doctor of Medical Sciences, Professor, oncologist. From the student bench young Ratner became interested in surgery, thanks to his teacher Professor V.L. Bogolyubov. After graduating from university, he plunged into the work of a surgeon. In his daily work he tried to implement modern at that time methods of treatment of patients. Ratner was not only a good doctor-surgeon, but also an excellent health care organiser. He showed his organisational skills to the full extent during the Great Patriotic War, working in evacuation hospitals. In addition to treating and rehabilitating wounded soldiers, Yuri Alexandrovich was engaged in training doctors, middle and junior medical personnel. In 1946 at the Kazan State Institute for Advanced Training of Physicians was created chair of surgery and oncology, which was headed by Professor Ratner Yu.

Key words: Yuri Aleksandrovich Ratner, chair of oncology, surgeon.



Рис. 1. Ратнер Юрий Александрович
Fig. 1. Ratner Yuri Alexandrovich

Введение

Юрий Александрович (Юдель Израилевич) Ратнер (1895-1979) вошел в историю хирургии как заслуженный деятель науки России, профессор, доктор медицинских наук, выдающийся онколог и хирург, основатель кафедры онкологии в Татарстане (рис. 1). К сожалению, многие не знают об истоках создания онкологической школы в Казани. Своей работой мы хотим устранить историческую несправедливость.

Материал и методы

В данном исследовании использованы общие методологические подходы для историко-медицинского исследования.

Результаты и обсуждение

Ратнер Юрий Александрович родился 25 марта 1895 года в городе Чаусы Могилевской губернии в небогатой и многодетной семье. У Юрия Александровича было

11 братьев и сестер, при этом все дети получили высшее образование, а 10 из них — высшее медицинское (рис. 2). Двое стали профессорами: Александр Александрович был заместителем кафедры терапии Хабаровского медицинского института, а Юрий Александрович стал одним из первых советских докторов наук и основателем казанской школы онкологии. Династия Ратнеров существует уже на протяжении трех веков: с 70-х годов XIX века. А первым ее представителем был Вениамин Ратнер — дядя Юрия Александровича, который работал земским врачом в близлежащем от города Чаусы селе (рис. 3).

В 1914 году, когда Юрий Александрович приехал поступать в Казанский университет, на двери здания было написано: «В этом году приема евреев не будет», поскольку в Царской Империи на тот момент была так называемая «пятипроцентная норма», которая к моменту приезда будущего хирурга была уже выполнена. Но эти трудности его не остановили, поэтому Юрий Александрович решил на некоторое время уехать в Уфу работать репетитором в семье генерала, а в Казанский университет на медицинский факультет поступил чуть позже — в 1915 году. Свои успехи в учебе Юрий Александрович делал под руководством известного хирурга, профессора В.Л. Боголюбова, что, безусловно, дало свои плоды — он благополучно закончил факультет к 1920 году (рис. 4). С того же момента, Юрий Ратнер продолжил развиваться в этом направлении, поступил в ординатуру хирургического отделения Клинического института им. В.И. Ленина Татнаркомздрава [1], стал работать в Казанском Государственном институте для усовершенствования врачей им. В.И. Ленина, а также участковым врачом в Казани.

Уже к 1926 году Ратнер становится консультант-хирургом Противотуберкулезного диспансера ТАССР, а в годы Великой Отечественной войны — эвакогоспиталей в Татарской и Удмуртской АССР, а именно эвакогос-



Рис. 2. Семья Ратнеров
Fig. 2. The Ratner family



Рис. 3. Вениамин Ратнер — первый представитель династии врачей

Fig. 3. Benjamin Ratner — the first representative of the dynasty of doctors



Рис. 4. Юрий Ратнер, студент Казанского медицинского института

Fig. 4. Yuri Ratner, student of the Kazan Medical Institute



Рис. 5. Ю.А. Ратнер на обходе в клинике

Fig. 5. Yu.A. Ratner on his rounds at the clinic

питаля №3644. В работе госпиталей Всесоюзного центрального совета профессиональных союзов принимали участие многие врачи (рис. 5). Они не только консультировали, но и оперировали, делали доклады, читали лекции, руководили научной работой, внедряли в лечебный процесс наиболее эффективные и рациональные методы лечения.

Они всеми способами улучшали и совершенствовали работу в госпитале. И Ю.А. Ратнер не исключение — им была организована работа в хирургическом блоке. Он не ограничивался осмотром больных, но и направлял свои силы на оснащение своего отделения (оборудованные операционные, появившийся инструментарий) и повышение

подготовки медицинского персонала: давал установку каждому работнику, учил не только механической обработке ран, но и описанию их в историях болезни. Из благодарственного письма врачей госпиталя профессору Ю.А. Ратнеру: «За каких-то 4 месяца мы освоили малую хирургию и можем смело сказать, что не имеем серьезного брака в своей работе. Всем этим обязаны тому, что с первых дней получили правильное руководство и правильную установку от консультанта. Отвечая на вопрос, каким должен быть консультант, мы говорим — таким как профессор Ратнер, который в процессе своей работы учил врачей, помогал организовывать лечебный процесс своей четкостью в работе, показал нам прекрасный личный пример. Вспоминая первые дни нашей работы, мы вспоминаем с чувством искренней благодарности нашего первого консультанта» [2].

С каждым годом Юрий Александрович совершенствовал свои навыки и знания, поэтому в 1927-1928 гг. находился в научной командировке в Москве, где изучал урологию в клинике профессора Фронштейна в 1-м Московском государственном университете [1]. В 1930 году на заседании конкурсной комиссии при директоре Казанского Государственного института для усовершенствования врачей, получил звание приват-доцента по кафедре хирургии и утвержден в этой должности приказом по Народному комиссариату здравоохранения РСФСР. С 1933 по 1935 гг. был командирован в Фрайдорфский район Крымской республики, где после смерти профессора В.Л. Боголюбова исполнял обязанности заведующего кафедрой хирургии. В марте 1935 года Советом Казанского Государственного института для усовершенствования врачей Юрию Александровичу была присвоена ученая степень кандидата медицинских наук без защиты диссертации и Высшей квалификационной комиссией утвержден в ученом звании доцента по хирургии.

В 1936 году Юрий Александрович защитил докторскую диссертацию по теме «Опыт дифференцированного лечения плевральных эмпием» [1]. В этом же году избран по конкурсу на должность заведующего кафедрой хирургии и Высшей квалификационной комиссией при Наркомздраве СССР утвержден в этой должности, а в марте 1938 года — в ученом звании профессора.

Юрий Александрович стоял у истоков становления хирургической онкологии в Республике Татарстан. Профессор Ю.А. Ратнер долгие годы являлся председателем Общества онкологов Татарии и членом Правления Всесоюзного общества онкологов, а также был основателем казанской школы онкологов. С 1948 по 1972 гг. Юрий Александрович был главным онкологом Министерства здравоохранения ТАССР. Параллельно с продвижением по карьерной лестнице, Ратнер не забывал и про научную деятельность. В 1946 году в Казанском Государственном институте для усовершенствования врачей была создана и открыта кафедра хирургии и онкологии, которую возглавил Юрий Александрович. В 1967 году произошло реформирование хирургического факультета, в результате чего были образованы кафедры хирургии и онкологии №1 и №2 с разными клиническими базами [3]. На первой из них Ю.А. Ратнер продолжил свою научную деятельность и за время работы на кафедре стал автором более 100 работ по хирургии грудной и брюшной полостей, некоторые наиболее известные из них, в которые Ратнер вложил много опыта со времен Великой Отечественной войны: «Гнойный плеврит и его лечение» — Казань, 1935 (рис. 6); «Огнестрельное ранение груди» — Казань, 1944; «Опухоли кишечника» — Казань, 1962 (рис. 7); «Забрюшинные опухоли» — Казань, 1965; «Очерки хирургии опухолей груди и живота», 1966 (рис. 8).

Труд Ю.А. Ратнера был высоко оценен. Он был удостоен почетного звания заслуженного деятеля науки РСФСР, награжден почетной

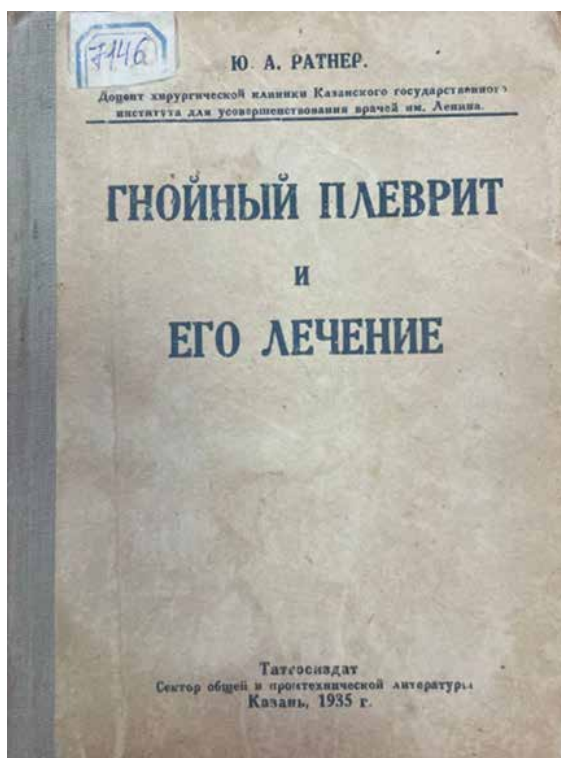


Рис. 6. Гнойный плеврит и его лечение. — Казань, 1935
Fig. 6. Purulent pleurisy and its treatment. — Kazan, 1935



Рис. 7. Опухоли кишечника. — Казань, 1962
Fig. 7. Intestinal tumors. — Kazan, 1962

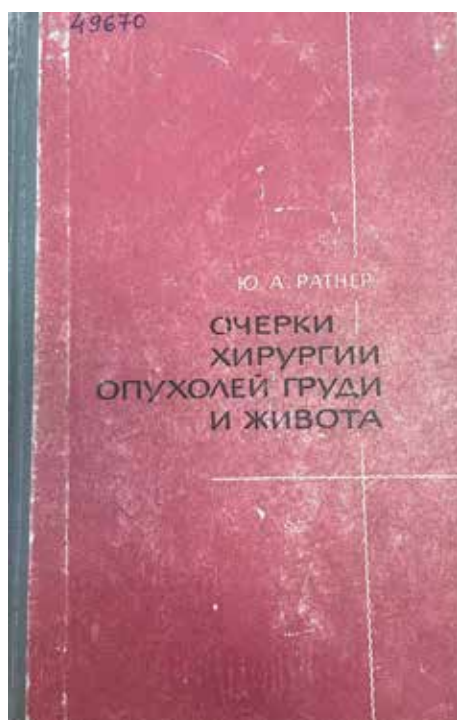


Рис. 8. Очерки хирургии опухолей груди и живота, 1966
Fig. 8. Essays on surgery of breast and abdominal tumors, 1966



Рис. 9. Юрий Александрович и его супруга Ева Александровна
Fig. 9. Yuri Alexandrovich and his wife Eva Alexandrovna



Рис. 10. Юрий Александрович с супругой Евой Александровной и сыном Александром

Fig. 10. Yuri Alexandrovich with his wife Eva Alexandrovna and son Alexander

грамотой Президиума Верховного Совета АССР, медалями: «За победу над Германией», «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941-1945 года» [4]. За многолетнюю плодотворную педагогическую, научную и лечебную работу получил благодарность Министерства здравоохранения СССР. Профессор Ратнер Ю.А. вышел на пенсию 1 апреля 1972 года.

Юрий Александрович был прекрасным человеком не только на работе, но и дома (рис. 9). Его супруга, Ева Александровна, тоже была врачом-невропатологом. В 1953 году она защитила диссертацию по эпилепсии. А его сын, Александр Юрьевич Ратнер, родившийся 22 мая 1934 года, стал основателем Казанской школы детской неврологии (рис. 10).

Юрий Александрович Ратнер умер 20 декабря 1979 года в г. Казань.

Выводы

Юрий Александрович Ратнер является уникальным примером выдающегося руководителя, прекрасного хирурга, продолжателя медицинской династии, профессора и основателя Казанской школы онкологии. Похоронен на польско-еврейском участке Арского кладбища на семейной могиле рядом со своей женой — Евой Александровной Ратнер и сыном — Александром Юрьевичем Ратнером.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Мы — история Казанской государственной медицинской академии, 1920-2020. Т. II (М-Я). — Казань: ИД «МедДок», 2020. — 580 с.
2. Документы Филиала Центрального архива (Военно-медицинских документов) — МО РФ г. Санкт-Петербург. — Ф. 6071 О. 60703/1
3. Совершенствуя искусство врачевания...: 95 лет Казанской государственной медицинской академии / Под ред. К.Ш. Зыятдинова. — Казань: ТаГраф, 2015. — 264 с.
4. Афанасьева З.А. История золотая нить // Поволжский онкологический вестник. — 2016. — Т. 25, №3. — С. 93-98.

Правила оформления статей для авторов журнала «Поволжский онкологический вестник»

1. Общие положения

1.1. Журнал «Поволжский онкологический вестник» издается на русском языке с ноября 2009 года и выходит с периодичностью не менее четырех номеров в год.

1.2. В журнале «Поволжский онкологический вестник» публикуются материалы оригинальных работ, клинические наблюдения и обзоры литературы в области научных и практических исследований по следующим специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки), 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), освещаются вопросы диагностики и лечения онкологических заболеваний по различным локализациям.

1.3. Журнал «Поволжский онкологический вестник» предназначен для специалистов-онкологов, ученого и преподавательского состава, практикующих врачей, студентов медицинских вузов.

1.4. Журнал «Поволжский онкологический вестник» включен в Реферативный журнал и базы данных ВИНТИ, базы метаданных «Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)».

1.5. Электронная версия журнала на русском и английском языках регулярно размещается на сайте www.oncovestnik.ru

1.6. Требования, предъявляемые редакцией к оформлению рукописей, основаны на требованиях ВАК, требованиях Международного комитета редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE); <http://www.icmje.org/recommendations/>), рекомендациях Библиометрической базы научных данных Scopus, отслеживающей Глобальный индекс научного цитирования (издательство Elsevier Inc.), и Правилах представления журналов в Российскую библиометрическую базу научных данных РИНЦ.

1.7. Публикация статей для автора(ов) бесплатная.

1.8. Рукописи и электронные носители информации авторам не возвращаются.

2. Общие требования по предоставлению рукописей

2.1. Статьи, представляемые в редакцию журнала «Поволжский онкологический вестник» для публикации, должны быть выполнены на современном методическом и методологическом уровне, отвечать требованиям актуальности и обладать новизной.

2.2. Статьи должны соответствовать требованиям, изложенным в Настоящих правилах.

2.3. Статьи и сопроводительные документы присылаются в редакцию в электронном виде по адресу ответственного секретаря: klg5@mail.ru, Карпенко Л.Г., +7 987 290 23 36.

В печатном виде — по адресу: 4200126, г. Казань, ул. Бутлерова, 36, а/я 27.

2.4. Статьи направляются в редакцию с сопроводительным письмом в виде отдельного документа на официальном бланке учреждения, в котором была проведена работа, подписанном руководителем и заверенном печатью этого учреждения.

Образец сопроводительного письма: «Настоящим письмом подтверждается, что научная статья («НАЗВАНИЕ СТАТЬИ», ФИО авторов) представляется к публикации в журнале «Поволжский онкологический вестник» и содержит результаты научной работы, проведенной на базе нашего учреждения. Данная статья не нарушает ничьих авторских прав и соответствует международным этическим нормам проведения научных исследований. Авторы подтверждают, что направляемая статья нигде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания. Авторы гарантируют наличие у них исключительных авторских прав на предмет интеллектуальной собственности. Также удостоверяется, что авторами было выражено согласие с «Правилами оформления научных статей «Поволжский онкологический вестник», установленными редакцией журнала.

2.5. Все авторы должны подписать «Лицензионный договор» в 2-х экземплярах, который необходимо загрузить с сайта журнала (www.oncovestnik.ru).

2.6. Журнал «Поволжский онкологический вестник» в своей работе придерживается политики о конфликте интересов, рекомендованной ICMJE. В связи с этим авторы статей, направляемых в редакцию, должны предоставить информацию о конфликте интересов/финансировании, заполнив специальную форму раскрытия, которую необходимо скачать с сайта www.oncovestnik.ru.

2.7. Информация, предоставляемая авторами на английском языке (название статьи, титульный лист, авторский реферат (abstract) и ключевые слова), необходима для включения научных работ, публикуемых в журнале «Поволжский онкологический вестник», в Библиометрическую базу научных данных Scopus и отслеживания Глобального индекса научного цитирования. Предоставляемая на английском языке информация не должна уступать по качеству оригинальным англоязычным изданиям. Она должна быть понятна зарубежному специалисту, не знающему русского языка, но имеющему возможность по заглавиям, авторским резюме и ключевым словам составить представление об основных результатах описываемых в статье исследований и их уровне.

2.8. Комплект документов, предоставляемых в редакцию:

- сопроводительное письмо;
- лицензионный договор, подписанный всеми авторами в 2-х экземплярах;

- заполненная форма о конфликте интересов/финансировании;
- статья (полный комплект рукописи) в 2-х экземплярах.

3. Требования к соблюдению этических норм

3.1. Журнал «Поволжский онкологический вестник» придерживается принятых международным сообществом принципов публикационной этики, отраженных, в частности, в рекомендациях Комитета по этике научных публикаций (Committee on Publication Ethics (COPE)). Журнал «Поволжский онкологический вестник» в своей работе руководствуется Хельсинкской декларацией о соблюдении этических принципов в медицинском сообществе (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>), разработанной Всемирной медицинской ассоциацией (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013 год).

3.2. Авторы несут ответственность за сохранение полной анонимности пациентов, участвующих в исследовании. Рекомендуется избегать любой информации, позволяющей читателю идентифицировать пациента по месту проведения исследования, имени, физическим характеристикам, фотографиям или медицинским изображениям.

3.3. Если в учреждении, из которого исходит научная работа, есть Локальный этический комитет, и проводимое с участием людей исследование было им одобрено, то информация об этом должна быть отражена в тексте работы (в разделе «Материал и методы»). Это требование распространяется как на проспективные, так и ретроспективные исследования, которые проводились с непосредственным участием пациентов или путем анализа всей или части их медицинской информации (например, медицинских изображений).

3.4. Если правила локального этического комитета не требуют одобрения того или иного типа проводимых исследований, информация об этом также должна быть отражена в тексте работы.

3.5. Если в учреждении нет этического комитета (или его не существовало на момент начала исследования), то этот факт необходимо отразить в разделе «Материал и методы», подтвердив, что принципы Хельсинкской декларации при проведении исследования были соблюдены.

3.6. Если при проведении исследования использовались лекарственные препараты или медицинские изделия по назначению, не принятому в качестве стандартной практики, необходимо в тексте указать, что пациент(ы) был(и) об этом информирован(ны) и от него(них) было получено Добровольное письменное информированное согласие (если это возможно).

3.7. Если публикуемая работа выполнена на животных, то в тексте рукописи необходимо отразить информацию о том, что протокол исследования был одобрен Локальным комитетом по защите животных. Если в учреждении нет такого комитета, необходимо указать, что

в работе были соблюдены международные принципы по защите лабораторных животных, например, «Guide for the care and use of laboratory animals» Национального института здоровья США (<http://grants.nih.gov/grants/olaw/Guide-for-the-Care-and-Use-of-Laboratory-Animals.pdf>).

4. Требования к оформлению рукописей

4.1. Рукопись печатается на одной стороне листа формата А4:

- шрифт основного текста «Times New Roman» в редакторе Word в формате *.doc. (docx.)
- размер шрифта основного текста 14 пунктов;
- межстрочный интервал – 1,5;
- поля сверху, снизу и справа – 20 мм, слева – 30 мм,
- выравнивание по ширине;
- абзац начинается с отступом первой строки;
- без переносов;
- конец абзаца вводится клавишей «Enter»;
- запрещается любое использование автоматической нумерации в тексте и при оформлении списка литературы.

4.2. Статьи принимаются в 2-х печатных экземплярах, а также в виде идентичного электронного файла, записанного на любой электронный носитель.

4.3. Статья подается одним файлом. Наименование файлу присваивается согласно фамилии первого автора и названию статьи (сокращенному), например: «Иванов_Анестезия у пожилых».

4.4. Все страницы должны быть пронумерованы вручную, автонумерация запрещена.

4.5. Если в публикации присутствуют рисунки, фотографии и таблицы, то они также включаются в общий файл с текстом статьи. Иллюстрации (рисунки и фотографии) должны быть представлены в составе электронного варианта рукописи с приложением файлов в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 точек на дюйм и размером не менее 6x9 см в объеме не менее 1 Мб. Ссылка на тот или иной рисунок (таблицу) должна быть в тексте раньше места помещения рисунка (таблицы).

4.6. Графики предоставляются отдельными файлами в программе Excel. В этом случае им присваивается отдельное имя: «Иванов_график_1».

4.7. Все сопроводительные электронные документы именуются следующим образом: фамилия первого автора_краткое описание, например: «Петров_сопроводит. письмо».

4.8. При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (не в заголовке статьи и не в реферате, кроме тех, которые обычно употребляются в сокращении: ДНК, мРНК, рРНК, мтДНК, АТФаза), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение.

4.9. Текст оригинальной статьи обязательно должен включать следующие разделы:

- Введение;

- Материал и методы;
- Результаты;
- Обсуждение;
- Заключение.

4.10. Обзорная статья должна содержать анализ литературы по актуальной теме, критически осмысленный автором, основанный на изучении современных литературных данных, опубликованных преимущественно за последние 5 лет.

4.11. Клиническое наблюдение должно быть интересным с научной и/или практической точки зрения, хорошо иллюстрированным и содержать обсуждение вопроса с использованием современных литературных данных.

4.12. Объем оригинальных статей и клинических наблюдений, включая текст статьи, список литературы, иллюстрации и таблицы, не должен превышать 30 страниц рукописи, поданной согласно требованиям п. 4.1 настоящих правил, что соответствует 11 журнальным страницам в сверстанном виде, количество ссылок на источники – не более 35–40. Объем обзорных статей не должен превышать 40 страниц рукописи, количество ссылок на источники – не более 60.

4.13. Библиографические ссылки в тексте на работы других авторов обозначаются порядковой арабской цифрой в квадратных скобках (например: [10]) и в списке литературы представляются строго по порядку упоминания в тексте. Ссылка на несколько источников при повторном цитировании оформляется перечислением в порядке возрастания номеров через запятую (например: [2, 8, 11]).

4.14. Все величины, приведенные в статье, должны быть выражены в единицах СИ.

5. Требования к составлению рукописей

5.1. Рукопись (статья) должна содержать следующие разделы:

- титульная страница на русском языке;
- титульная страница на английском языке;
- реферат на русском языке;
- реферат на английском языке (Abstract);
- ключевые слова на русском языке;
- ключевые слова на английском языке (Key words);
- текст статьи на русском языке;
- список литературы для русскоязычной базы данных РИНЦ (Список литературы);
- список литературы для англоязычной базы данных Scopus (References);
- иллюстрации (рисунки, фотографии), таблицы, графики;
- подписи к иллюстрациям, таблицам и графикам на русском и английском языках;
- перечень сокращений на русском языке.

5.2. Титульная страница на русском и английском языках должна включать:

- копирайт ©, индекс УДК (см. сайты www.udc.biblio.uspu.ru, www.kod-udk.narod.ru, www.gyurnal.ru>udk/ru/),
- название статьи;

- фамилии и инициалы всех авторов;
- полное название подразделения(ий) (кафедра, отдел, отделение и т.д.), название учреждения(ий), из которого(ых) вышла работа с указанием точного почтового адреса организации(ий);

– сведения обо всех авторах: полностью фамилия, имя, отчество, ученая степень, звание каждого автора с указанием мест их работы, а также SPIN-код(ы) автора(ов) в РИНЦ;

– информация для корреспонденции: полностью фамилия, имя, отчество автора, с которым будет вестись переписка, с указанием точного почтового адреса (с почтовым индексом), городского и мобильного телефонов, факса, e-mail;

– подписи всех авторов.

5.3. Реферат на русском и английском языках (abstract):

Реферат (abstract) оригинальной статьи, клинического наблюдения, систематического обзора и мета-анализа должен состоять из 200–250 слов и представлять собой краткое описание работы, в котором разъясняется цель ее написания, излагается содержание, раскрываются наиболее существенные аспекты и делается заключение. Реферат (abstract) должен быть четко структурирован и содержать следующие под разделы:

- Цель (Aim);
- Материал и методы (Material and methods);
- Результаты (Results);
- Заключение (Conclusion).

В результатах (results) отражают полученные данные, обладающие статистической значимостью. Заключение должно вытекать непосредственно из полученных результатов.

Основное отличие реферата (abstract) от статьи состоит в том, что каждому из разделов посвящается 1–2 предложения. Текст составляют в прошедшем времени с соблюдением единства терминологии без употребления аббревиатуры. Язык реферата (abstract) должен быть максимально простым и понятным для широкого круга специалистов. Необходимо помнить, что большинство читателей получает информацию о научной работе только через реферат (abstract). В связи с этим авторы должны быть уверены, что реферат (abstract) точно отражает содержание статьи.

Рекомендуется использовать короткие предложения, содержащие стандартные клише научного языка: в статье рассмотрены / изучены / обобщены / проанализированы / показано, что / получено и т.д.

Реферат обзорной статьи составляется без подразделов и должен состоять не более чем из 100 слов.

При составлении англоязычной версии реферата (abstract) использование автоматизированных электронных систем перевода (например, <https://translate.google.ru/>) категорически запрещено.

При возникновении трудностей с качественным переводом реферата на английский язык, принятый в международном медицинском сообществе, можно

обратиться к сервису, предоставляемому издательством Elsevier «Elsevier's Language Services» на странице <http://webshop.elsevier.com/languageservices/translation-services/> (ресурс платный!), а также в «American Medical Writers Association» по адресу www.amwa.org (Products/Services, далее Basic Grammar and Usage, Punctuation for Clarity and Style, Sentence Structures and Patterns), «Council of Science Editors» по адресу www.councilscienceeditors.org (Services, далее Manuscript Services) или в «Society for Scholarly Publishing» по адресу www.sspnet.org (Services Directory, далее Copy Editing).

5.4. Ключевые слова на русском и английском языках (key words) (5-10 слов) должны быть обязательно приведены в конце реферата на русском языке, в конце абстракта на английском языке. Ключевые слова представляют собой слова или устойчивые словосочетания, которые помогают поисковым системам определять тематику печатной работы. Перечень ключевых слов должен в наибольшей мере отражать основное содержание статьи и обеспечивать возможность максимального эффективного информационного поиска:

Ключевые слова приводятся в именительном падеже и печатаются прописными буквами в строку через запятые.

5.5. Разделы оригинальных статей, клинических наблюдений, систематических обзоров и мета-анализов данных:

Введение. Представляет собой краткое (примерно одна страница) изложение современного состояния существующей проблемы и ее значимость, из которых вытекает актуальность и целесообразность проведенного авторами исследования. В разделе приводятся только ссылки на опубликованные ранее работы и не допускается включение результатов или выводов текущего исследования. Раздел должен заканчиваться кратким указанием целей научной работы.

Материал и методы. В разделе должно быть приведено четкое описание того, как проводилось данное исследование и почему оно приводилось именно таким образом.

Описание методов должно быть настолько подробным, чтобы другие люди, имеющие доступ к публикуемой информации, могли полностью воспроизвести полученные в исследовании результаты. При этом в раздел включается только та информация, которая была известна на момент начала исследования. Вся информация, полученная в ходе научной работы, должна быть описана в разделе «Результаты». В разделе необходимо отразить информацию о том, что исследование было одобрено Локальным/Национальным этическим комитетом или не нуждалось в таком одобрении. В случае отсутствия в учреждении Локального этического комитета необходимо заявление о том, что исследование было проведено в соответствии с Принципами Хельсинкской декларации.

В разделе подробно описываются положенный в основу статьи материал (диагноз, пол, возраст

пациентов и т.д.), применявшиеся методы постановки эксперимента (использованное оборудование, препараты, технологии и т.д.). Обязательно необходимо сообщить о применявшихся методах статистической обработки данных, с указанием названия программного пакета и его версии.

Результаты. В логической последовательности излагаются полученные в работе научные результаты, которые отражаются в виде текста, таблиц, графиков и рисунков. Данные, приведенные в тексте, не должны повторяться в таблицах и графиках. Если числовые результаты отражаются в качестве производных (например, процентах), также необходимо указывать и абсолютные цифры, из которых были рассчитаны эти производные. При сравнении между собой групп данных во всех случаях, когда это возможно, необходимо указывать статистическую значимость полученных между ними различий.

В этом разделе излагаются только факты, не допускается субъективная интерпретация полученных автором(и) данных. В больших исследованиях возможно использование подзаголовков и подразделов.

Обсуждение. Раздел рекомендуется начинать с короткого итогового перечисления основных полученных результатов. Далее желательно привести возможное, с точки зрения автора(ов), объяснение этих результатов. При этом допускается высказывать субъективную точку зрения автора(ов) и интерпретировать полученные данные. Далее целесообразно сравнить полученные в текущем исследовании результаты с результатами научных работ, опубликованных ранее. Необходимо подчеркнуть новизну полученных в работе результатов, а также их возможное влияние на проведение дальнейших исследований и клиническую практику. Целесообразно отдельным пунктом обсудить недостатки и ограничения проведенного авторами исследования. При необходимости приводятся рекомендации.

Заключение. В заключении рассматриваются наиболее важные аспекты выполненной работы, из которых делаются выводы. При этом необходимо связать полученные в работе выводы с поставленными в начале исследования целями. Недопустимо при формулировании выводов опираться на данные, которые не были представлены в работе, или на незавершенные исследования.

5.6. Список литературы для русскоязычной научной базы данных РИНЦ

В списке литературы ссылки на статьи располагаются не по алфавиту фамилий авторов, а в порядке их цитирования в тексте.

Приставный список литературы для РИНЦ оформляется в соответствии с требованиями ВАК и Правилами представления журналов в РИНЦ в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008:

1. Для русскоязычных статей: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название статьи без сокращений // Название журнала. – Год. – Т. 1, № 1. – С. 85–94.

2. Для англоязычных статей: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название статьи без сокращений // Название журнала. – Год. – Vol. 1, № 1. – P. 85–94.

В библиографическом описании статьи должны быть приведены все авторы. Для отечественных журналов недопустимо сокращать название самого журнала и название опубликованной в нем статьи.

Пример ссылки на русскоязычную статью:

Иванов И.И., Петров П.П., Сидоров С.С. Важнейшие события в онкологии в 2000 году // Практическая онкология. – 2001. – Т. 1, № 1. – С. 85–94.

Ссылки на другие русскоязычные источники составляются следующим образом:

1. Монография: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название. – Город: Издательство. – Год. – Общее количество страниц (234 с.).

2. Глава из книги: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название главы // Название книги / под ред. И.И. Иванова. – Город: Издательство. – Год. – С. 1–5.

3. Статья из сборника: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название статьи // Название сборника / под ред. А.Б. Иванова. – Город: Издательство. – Год. – С. 1–5.

4. Тезисы конференции: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название тезисов // Название сборника: материалы юбилейной конф., посвящ. 35-летию НИИ, 20 мая 2012 г. / под ред. И.И. Иванова. – Город: Издательство. – Год. – С. 1–5.

5. Автореферат: Фамилия И.О. Название: автореф. дисс. ... канд. (докт.) мед. наук. – Город. – Год. – 24 с.

6. Диссертация: Фамилия И.О. Название: дисс. ... канд. (докт.) мед. наук. – Город. – Год. – 100 с.

7. Патент: Пат. 4050234 РФ. Название / Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Оpubл. 10.09.2012. Бюлл. изобр. № 4.

8. Электронный ресурс: Официальный сайт ЮНЕСКО (URL:<http://www.unesco.org> 27.10.2009 (дата последнего посещения)).

В библиографическом описании ссылок на англоязычные статьи название англоязычных журналов следует приводить в соответствие с каталогом названий базы данных MedLine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals/>). Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название.

Пример ссылки на англоязычную статью:

Przepiorka D., Deisseroth A., Farrell A.T. Acute myeloid leukemia response measures other than complete remission // *J. Clin. Oncol.* –2015. – Vol. 33, № 31. – P. 3675–3676.

5.7. Список литературы для англоязычной научной базы данных Scopus (References)

В списке литературы ссылки на статьи располагаются не по алфавиту фамилий авторов, а в порядке их цитирования и должны полностью соответствовать порядку размещения ссылок в списке литературы для научной базы данных РИНЦ. В библиографическом описании статьи должны быть приведены все авторы.

Пристатейный список литературы для базы данных Scopus оформляется в соответствии с требованиями Международного комитета редакторов медицинских журналов в формате Vancouver в версии AMA (<http://www.amamanualofstyle.com>): Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название статьи без сокращений. Название журнала. Год Месяц Дата; Том (Номер журнала); Страницы (например: 2000 Nov 10;1(1):85-94).

В библиографическом описании ссылок на англоязычные статьи название англоязычных журналов следует приводить в соответствие с каталогом названий базы данных MedLine. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Во всех случаях, когда у цитируемого материала есть цифровой идентификатор (Digital Object Identifier – DOI), его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки. Проверить наличие DOI статьи можно на сайтах <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> и <https://www.citethisforme.com>. Кроме определения DOI эти сайты автоматически генерируют правильно оформленное библиографическое описание статьи на английском языке в формате Vancouver в версии AMA. Если у статьи имеется PMID (PubMed Identifier), его также желательно включать в библиографическое описание ссылки после указания DOI.

Пример ссылки на англоязычную статью:

Przepiorka D., Deisseroth A., Farrell A.T. Acute myeloid leukemia response measures other than complete remission. *J. Clin. Oncol.* 2015 Nov 11;33(31):3675-6. doi: 10.1200/JCO.2015.62.0864. PMID: 26282653.

Если статья написана на латинице, но не на английском языке, (на немецком, финском, датском, итальянском и т.д.), она должна быть процитирована в оригинальном виде.

Русскоязычные источники в библиографическом описании всегда приводятся в квадратных скобках ([...]). В конце библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации (in Russ). Если у цитируемого материала есть цифровой идентификатор DOI, его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки (за квадратной скобкой).

Если цитируемая русскоязычная статья имеет абстракт на английском языке (abstract), то фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в абстракте. Проще всего можно проверить наличие официального перевода названия статьи на английский язык на сайте Научной электронной библиотеки (<http://elibrary.ru/>). Если отечественный журнал имеет оригинальную англоязычную версию своего названия, то в библиографическом описании необходимо указывать именно ее. При этом если отечественный журнал индексируется в MedLine, то название журнала следует приводить в соответствие с каталогом названий базы данных MedLine.

Пример ссылки на русскоязычную статью с англоязычным абстрактном в журнале, имеющем английское название и индексируемом в MedLine: [Ivanov I.I., Petrov P.P., Sidorov S.S. The most important events in oncology in 2000. Russ J. Pract. Oncol. 2001;1(1):85-94. (In Russ)] doi:10.14941/probl901058497-307.

Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название.

Пример ссылки на русскоязычную статью с англоязычным абстрактном в журнале, имеющем английское название, но не индексируемом в MedLine: [Ivanov I.I., Petrov P.P., Sidorov S.S. The most important events in oncology in 2000. Russian Journal of Practical Oncology. 2001;1(1):85-94. (In Russ)] doi:10.14941/probl901058497-107.

Если англоязычной версии названия журнала нет, необходимо произвести его транслитерацию с использованием латинского алфавита в стандарте BSI (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на странице <http://translit.net/>).

Пример ссылки на русскоязычную статью с англоязычным абстрактном в журнале, не имеющем английского названия и не индексируемом в MedLine: [Ivanov I.I., Petrov P.P., Sidorov S.S. The most important events in oncology in 2000. Prakticheskaja onkologija. 2001;1(1):85-94. (In Russ)].

Если статья написана только на русском языке (не имеет абстракта на английском языке), необходимо произвести транслитерацию фамилий и инициалов всех авторов и названия статьи в стандарте BSI с сохранением стилового оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BSI, после чего – выходные данные в формате Vancouver в версии AMA. В самом конце библиографического описания в круглые скобки также помещают указание на исходный язык публикации (in Russ). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают DOI статьи, если таковой имеется.

Пример ссылки на русскоязычную статью без англоязычного абстракта: [Ivanov I.I., Petrov P.P., Sidorov S.S. Vazhnejšie sobytija v onkologii v 2000 godu. Prakticheskaja onkologija. 2001;1(1):85-94. (In Russ)].

В списке литературы ссылки на неопубликованные или находящиеся в печати работы не допускаются.

Автор несет полную ответственность за точность данных, приведенных в пристатейном списке литературы. Без правильно оформленного «Списка литературы» и «References» статьи в печать не принимаются.

5.8. Иллюстрации и таблицы

Рисунки и фотографии должны быть представлены в составе электронного варианта рукописи с приложением файлов в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 точек на дюйм и размером не менее 6x9 см в объеме не менее 1 Мб. Ссылка на тот или иной рисунок (таблицу) должна быть в тексте раньше места помещения рисунка (таблицы).

Подписи к рисункам и фотографиям располагаются сразу под ними. Сначала дается общая подпись к ри-

сунку, а затем объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Таблицы предоставляются в редакторе Word в формате *.doc. (docx.) Сверху справа необходимо обозначить номер таблицы, ниже дается ее название (курсивом). Таблицы не должны дублировать данные, приведенные в тексте. Графики предоставляются отдельными файлами в программе Excel.

В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения, приводятся пояснения по каждой кривой. Не допускается представление одних и тех же материалов в табличной и графической формах.

5.9. Благодарности (при необходимости).

6. Порядок рецензирования и редактирования статей

6.1 В редакцию высылаются один тщательно вычитанный и подписанный автором (соавторами) экземпляр статьи, справка об авторе/ах, аннотация на русском и английском языках, ключевые слова на русском и английском языках и электронный вариант всех документов на диске.

6.2 Статья принимается к рассмотрению только при условии, что она соответствует требованиям к авторским оригиналам статей «Поволжского онкологического вестника», размещенным на сайте журнала www.oncovestnik.ru и в каждом номере журнала. Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

6.3 Статья регистрируется ответственным секретарем в электронную базу данных регистрации статей с указанием даты поступления, названия, Ф.И.О. автора/ов, места работы автора/ов. Статье присваивается индивидуальный регистрационный номер.

6.4 Главный редактор или заместитель главного редактора по рецензионной работе направляет статью на рецензирование члену редакционной коллегии — признанному специалисту, имеющему близкую к теме статьи научную специализацию. При отсутствии члена редколлегии или поступлении статьи от члена редакционной коллегии главный редактор направляет статью для рецензирования внешним рецензентам (см. п. 12).

6.5 Рецензент должен рассмотреть направленную статью в течение 1 месяца с момента получения и направить заместителю главного редактора по рецензионной работе или в редакцию (по e-mail, почте) мотивированный отказ от рецензирования или готовую рецензию.

6.6 Рецензирование проводится конфиденциально в форме экспертной анкеты, утвержденной редакционной коллегией. Рецензент может рекомендовать статью к опубликованию; рекомендовать к опубликованию после доработки с учетом замечаний; не рекомендовать статью к опубликованию. Если рецензент рекомендует статью к опубликованию после доработки с учетом замечаний, то в рецензии подробно и обосновано должны быть указаны причины такого решения. Если рецензент рекомендует статью к опубликованию после доработки с учетом замечаний, то в рецензии

подробно и обосновано должны быть указаны причины такого решения. Если статья не рекомендуется рецензентом к опубликованию в журнале, то автору выдается письменный и мотивированный отказ редакции.

6.7. Наличие существенной доли критических замечаний рецензента при общей положительной рекомендации позволяет отнести материал к разряду полемичных и печатать его в порядке научной дискуссии.

6.8. Рецензенты уведомляются о том, что присланные им рукописи являются частной собственностью авторов и относятся к сведениям, не подлежащим разглашению. Рецензентам не разрешается делать копии статей для своих нужд.

6.9. После получения рецензий на очередном заседании редакционной коллегии рассматривается вопрос о поступивших статьях и принимается окончательное решение об опубликовании или отказе в опубликовании статей. На основе принятого решения автору/ам направляется письмо (по e-mail, почте) от имени ответственного секретаря редакции. В письме дается общая оценка статьи, если статья может быть опубликована после доработки/с учетом замечаний – даются рекомендации по доработке/снятию замечаний, если статья не принимается к опубликованию – указываются причины такого решения.

6.10. Автору рецензируемой работы предоставляется копия рецензии без подписи и указания фамилии, должности, места работы рецензента. Оригиналы рецензий хранятся в редакции журнала в течение 5 (пяти) лет и предоставляются по запросам экспертных советов ВАК.

6.11. Статья, направленная автором в редакцию после устранения замечаний, рассматривается в общем порядке (п.п. 4-6, 9). В регистрационном журнале делается отметка о дате поступления новой редакции статьи. Статья, требующая доработки после рецензирования снимается с рассмотрения, если она не возвращается авторами более 6 месяцев.

6.12. Привлечение внешних рецензентов возможно в том случае, когда отсутствует член редколлегии — признанный специалист, имеющий близкую к теме статьи научную специализацию; член редакционной коллегии отказывается подготовить рецензию; редакционная коллегия не соглашается с высказанным мнением в рецензии члена редколлегии; поступает статья от члена редакционной коллегии. На очередном заседании редакционной коллегии принимается решение об обращении с просьбой о рецензировании к ученому (доктор медицинских наук, профессор), имеющему научные работы по проблематике, заявленной в статье. От имени редакционной коллегии такому ученому направляется письмо с просьбой о рецензировании. К письму прилагаются статья, краткая информация об авторе, рекомендуемая форма рецензии.

6.13. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст статьи, не искажающих её смысла (литературная и технологическая правка). Окончательный текст согласовывается с автором при ознакомлении с корректурой.

6.14. Авторский гонорар не выплачивается.

6.15. Рукописи и диски авторам не возвращаются.

Материалы просим направлять в редакцию журнала по адресу и дублировать по электронной почте:

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36, а/я 27.

КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,

Ответственному секретарю журнала «Поволжский онкологический вестник»

Карпенко Луизе Гайнутдиновне

e-mail: klg5@mail.ru

Тел. +7-987-290-23-36

Уважаемые коллеги!

В связи с уточнением требований к оформлению публикуемых материалов, а также в целях увеличения Ваших показателей цитируемости и видимости в международном научном сообществе просим Вас зарегистрироваться на сайте <https://orcid.org> и указать в статье идентификационный код (ORCID ID).